

**Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**DIE NEUROFIBROMATOSE VON RECKLINGHAUSEN
IM KINDESALTER
ANAMNESE UND KLINISCHE BEFUNDE BEI
40 PATIENTEN DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ
(1968 - 1983)
UNTER EINSCHLUSS EINER EINGEHENDEN
KLINISCHEN NACHUNTERSUCHUNG 1983**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt**

**von
UTE SCHÜTZ
aus Hermeskeil**

Mainz 1984

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE NEUROFIBROMATOSE VON RECKLINGHAUSEN
IM KINDESALTER
ANAMNESE UND KLINISCHE BEFUNDE BEI
40 PATIENTEN DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ
(1968 - 1983)
UNTER EINSCHLUSS EINER EINGEHENDEN
KLINISCHEN NACHUNTERSUCHUNG 1983

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
U T E S C H Ü T Z
aus Hermeskeil

Mainz 1984

Dekan: Prof. Dr. med. J. Michaelis
1. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Gutjahr
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Spranger

Tag der Promotion: 25. Juni 1986

Im Gedenken an meine Schwester Heike

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
II. PATIENTEN UND METHODIK	4
III. ERGEBNISSE	11
1. Einzelfalldarstellungen	11
2. Diagnostische Kriterien, Alter und Geschlecht	52
3. Familienanamnesen	54
4. Patientenanamnesen	58
5. Klinische Befunde	63
6. Befund-Übersicht	76
IV. DISKUSSION	79
V. SCHLUSSBETRACHTUNG	98
VI. ZUSAMMENFASSUNG	99
VII. LITERATURVERZEICHNIS	101
VIII. DANKSAGUNG	123
ANHANG	124
LEBENS LAUF	136

ABKÜRZUNGEN

NF	Neurofibromatose
CALF	Café-au-lait-Flecken
FG	Familiengeschichte
SSW	Schwangerschaftswoche
SSM	Schwangerschaftsmonat
WS	Wirbelsäule
FBA	Finger-Boden-Abstand
MER	Muskeleigenreflexe
PE	Probeexzision
US	Ultraschall
RÖ	Röntgen-Aufnahme
LJ	Lebensjahr
RF	Raumforderung

I. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Schon im Jahre 1793 gab TILESIIUS die erste exakte Beschreibung eines 'Fibroma molluscum', SMITH berichtete 1849 ausführlich über zwei Fälle generalisierter Neurofibromatose, sah jedoch in den Tumoren keine Bestandteile von Nervenelementen enthalten (Zit. n. 62). Erst VON RECKLINGHAUSEN stellte 1882 den richtigen Zusammenhang zwischen weichen Haut- und Nerventumoren her. In einer Festschrift zu Ehren RUDOLF VIRCHOW'S 'Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen' folgte er: "Hinsichtlich der Entstehung sind die multiplen weichen Fibrome der Haut Fibrome, aus Neuromen entsprossen, also neuromatöse Fibrome oder Neurofibrome" (99).

Daran schloß sich eine Zeit intensiver Beobachtung an, sodaß zu Beginn des 20. Jahrhunderts bereits einige wichtige Manifestationen der Neurofibromatose bekannt waren.

1892 war VON GARRE auf die Neigung der Neurofibrome zur malignen Entartung, 1893 von GOLDMANN auf das gehäufte Auftreten mit Gliomen des N. opticus und des Chiasma hingewiesen worden (1, 39).

1918 beschrieben PREISER und DAVENPORT einen dominanten Erbmodus und die häufigere Assoziation mit geistiger Retardierung und zerebralen Anfällen (39, 46).

Nachdem ADRIAN 1901 das vermehrte Auftreten von Knochenveränderungen beobachtet hatte, stellte WEISS 1921 die Skoliose und Kyphose als frühe Manifestation bei M. RECKLINGHAUSEN dar (28, 62).

Noch heute werden als Einzelfalldarstellungen alljährlich eine Vielzahl neu beobachteter Assoziationen mitgeteilt. (5, 7, 9, 17, 22, 25, 29, 40, 41, 43, 51, 53, 56, 61, 66, 74, 78, 85, 93, 96, 97, 100, 105, 108, 116, 125, 130, 136, 141, 142, 143, 146, 149, 151, 153, 158).

Angeregt durch diese Symptomenvielfalt und den unvorhersehbaren Verlauf der Neurofibromatose ist in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien versucht worden, das Krankheitsbild zu ordnen und Licht in den Entstehungsmechanismus zu bringen.

Die Tatsache, daß es sich bei den Manifestationen häufig nicht nur um Schönheitsfehler handelt, sondern daß etwa durch maligne Transformation der Neurofibrome oder durch Auftreten anderer Tumoren der Verlauf sehr ernst werden kann, unterstreicht die Bedeutung solcher Untersuchungen. Da auch im Kindesalter bereits schwerwiegende Komplikationen eintreten können, liegt eine besondere Verantwortung beim Pädiater. Er muß die oft diskreten Frühsymptome richtig deuten, um zeitig genug andere Symptome in den nötigen Zusammenhang zu stellen und eine entsprechende Therapie einzuleiten, andererseits auch so früh wie möglich im gegebenen Fall eine genetische Beratung veranlassen.

In der vorliegenden Arbeit wird vor dem Hintergrund des heutigen Standes der Neurofibromatose-Forschung über die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 40 Neurofibromatose-Patienten der Mainzer Universitäts-Kinderklinik berichtet

und das klinische Spektrum der Neurofibromatose im Kindesalter dargelegt.

Neben der Erfassung der unterschiedlichen Präsentations- und Verlaufsformen der Erkrankung gilt dabei ein besonderes Augenmerk der genetischen Belastung sowie dem psychosozialen Umfeld der Erkrankten.

Mit dieser Darstellung soll auch auf die sehr variablen Problemsituationen der Betroffenen hingewiesen werden.

II. PATIENTEN UND METHODIK

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die zwischen dem 1.01.1968 und dem 30.06.1983 in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik mit der Diagnose 'Neurofibromatose' resp.

'Morbus Recklinghausen' registriert worden waren. Zusammen mit einem Neurofibromatose (NF)-Mädchen, das als Schwester eines Mädchens mit NF zusätzlich eingeschlossen wurde, ergibt sich eine Gesamtzahl von 40 Patienten⁺), davon 20 weiblich und 20 männlich.

Nach Auswertung der Krankenakten wurde mit den Patienten Kontakt aufgenommen. In 31 Fällen waren sie bzw. ihre Eltern mit einer Nachuntersuchung einverstanden, 3 lehnten ab, 5 konnten wegen Wegzugs und 1 wegen Ablebens nicht untersucht werden. In diesen Fällen entstammen die Informationen alleine den Krankenakten.

Die Nachuntersuchungen fanden im Zeitraum von Dezember 1982 bis Juli 1983 statt. Das Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt lag zwischen 1 5/12 und 24 5/12 Jahren, im Mittel bei 9 10/12 Jahren, (Vgl. Abb. 1 S. 5).

⁺) Eine Mitbetreuung der Kinder erfolgte durch die Neurochirurgische Klinik (Prof. Dr. Schürmann), die Augenklinik (Prof. Dr. Nover), die Orthopädische Klinik (Prof. Dr. Brussatis), die Urologische Klinik (Prof. Dr. Hohenfellner), die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Prof. Dr. Dr. Scheunemann), die Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten (Prof. Dr. Helms) und die Kinderchirurgische Klinik (Prof. Dr. Hofmann v. Kapher) der Universität Mainz.

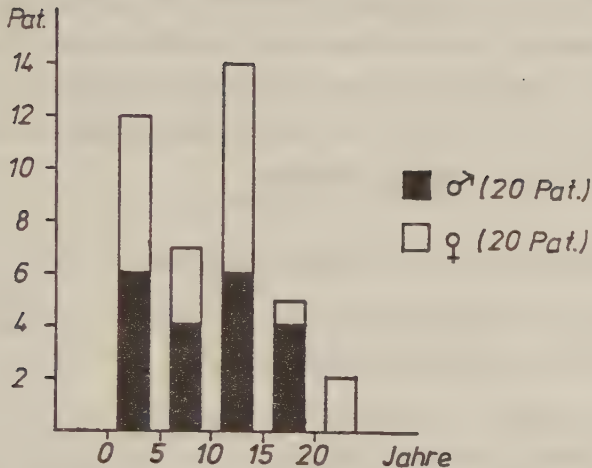


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung von 40 NF-Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Ziel der Nachuntersuchung war es, ein umfassendes Bild des Krankheitsverlaufs, des aktuellen klinischen Status, damit einhergehender Problemsituationen und des Entwicklungsstandes der Patienten zu bekommen. Zusätzlich sollte eine möglicherweise noch unbekannte Familiarität aufgedeckt und denkbare Assoziationen mit anderen Krankheiten eruiert werden.

Mit dem Vorhandensein von mindestens 5 Café-au-lait Flecken (CALF) mit einem Durchmesser von $> 0,5$ cm bei Kindern unter 5 Jahren und von 6 CALF mit einem Durchmesser von $> 1,5$ cm bei allen älteren Kindern und Erwachsenen wurde ein M. Reck-

linghausen bestätigt (1, 31, 48, 155). Das gleichzeitige Auftreten von 'axillary freckling', Irishamartomen, Neurofibromen oder anderen typischen Manifestationen bzw. vorhandene Familiarität unterstrichen die Diagnose (30, 37, 65, 110, 113). Ein Fehlen dieser zusätzlichen Faktoren bedeutete jedoch keinen Ausschluß.

ANAMNESE-ERHEBUNG: Es wurde gefragt nach:

- Beruf- und Wohnverhältnissen der Eltern zur Einschätzung der wirtschaftlich-sozialen Lage.
- Beschwerden, Krankheiten und Todesfälle in der weiteren Familie zur Stammbaumzeichnung und Aufdeckung einer möglicherweise noch unbekannten Familiarität.
- dem Zeitpunkt der Diagnose eines elterlichen M. Recklinghausen und stattgehabter genetischer Beratung.
- Anzahl und Verlauf von Schwangerschaften und Geburten.
- Alter und Entwicklungsstand der Geschwister (34, 122, 124).

Um die psychomotorische Entwicklung, kognitive Funktionen, (Wahrnehmung, Gedächtnis, Lernen, Denken), Sprach-, Emotionales und Soziales Verhalten und die Motivation beurteilen zu können, wurde ein bestimmter Fragenkatalog zusammengestellt (mit Berücksichtigung von KLEBER 1978 (72), LEMPP 1973 (75), NISSEN 1979 und 1975 (89, 90) und SCHMIDT 1980 (119).

Zum einen wurde nach Sprach- und Laufbeginn, nach Zeitpunkt der Blasen- und Mastdarmkontrolle und nach beobachteten Verhaltensauffälligkeiten gefragt. Die Ergebnisse wurden in die Denver-Entwicklungsskalen (vgl. Anhang - 1) eingetragen und beurteilt (49, 88).

Des Weiteren wurden folgende Fragen gestellt:

- Wie reagiert das Kind auf neue Situationen, wie auf Fremde?
- Wie reagiert das Kind auf Ablehnung eines geäußerten Wunsches?
- Wie verhält es sich, wenn es für Sie einen Auftrag ausführen soll? Sind Ansporn oder Belohnung nötig? Werden diese regelmäßig gegeben?
- Hatte/ Hat das Kind eine besondere Bezugsperson?
- Können Sie einige Spiele beschreiben und den Zeitraum angeben, wann sie gespielt wurden?
- Wie verhält es sich im Spiel oder in Gruppen zusammen mit Gleichaltrigen?
- Geht es in den Kindergarten bzw. in die Schule? Geht es gerne und wie sind die Leistungen? Hat es schon einmal eine Klasse wiederholt?
- Wie beurteilen Sie die Ausdauer, mit der Ihr Kind eine Tätigkeit durchführt?
- Hat es Schwierigkeiten, sich von Ihnen zu trennen?

- Wer kümmert sich während der Woche um das Kind?

- Wie verbringen Sie einen freien Tag?

Vor allem letztere Fragen sollen auch die innerfamiliären Beziehungen und die Zuwendung, die das Kind in der Familie erfährt, beleuchten.

Waren die Patienten dem Kindesalter entwachsen, sollte eine retrospektive Beantwortung der Fragen durch die Eltern erfolgen.

Weitere Fragestellungen waren: Schulabschluß, Berufsausbildung, Freizeitbeschäftigung und Freundeskreis. So wurde Aufschluß über Wunsch- und Selbstbild der Patienten erlangt, sowie eine eventuelle Abweichung von den dazu vorhandenen Vorstellungen der Eltern festgestellt. Auch konnten positive wie negative Erziehungsmodalitäten hierbei zu Tage treten.

Mit Kindern bis zum 6./7. Lebensjahr wurde der Denver-Entwicklungstest durchgeführt (vgl. Anhang -1). Er ist kein Intelligenztest, sondern wird als ein Screening-Verfahren benutzt, um eventuelle Verzögerungen in der Entwicklung eines Kindes aufzudecken. Sein Vorzug liegt darin, daß er kein spezielles Testmaterial erfordert und auch von Nicht-Psychologen durchgeführt werden kann. Die Bereiche, über die er Auskunft gibt, sind: Grobmotorik, Feinmotorik, Adaptation, sozialer Kontakt und Sprache (49).

Alle nachuntersuchten Kinder bis zum 14. Lebensjahr legten einen Test ab, bei dem ein Mann und ein Baum so gut wie möglich zu zeichnen waren. Der Mann-Zeichen-Test ermöglicht zwar keine genaue Intelligenz-Messung. Jedoch kann eine grobe Beurteilung und Rangeinteilung der intellektuellen Befähigung vorgenommen werden, da diese in Beziehung zur Differenzierungsfähigkeit steht. Validitätsuntersuchungen belegen dies, die Zuverlässigkeit besteht bis zum 14. Lebensjahr. Heute noch hat er seinen Platz in Testbatterien oder als Teil der allgemeinen Schulaufnahmeprüfung (159). Jede Zeichnung wird nach einem bestimmten Schema (vgl. Anhang -2) bepunktet; aus dieser Punktzahl und dem Lebensalter wird der Mann-Zeichen-Quotient (MZQ) berechnet. Ein MZQ unter 75 % sollte Anlaß zu besonderer Beobachtung oder weiterer Diagnostik sein (159).

Auch spontane Baumzeichnungen geben Auskunft über Differenzierung und Integration in der Wahrnehmung (72).

KRANKHEITSGESCHICHTE: Es wurde gefragt:

- wann zum ersten Mal CALF bzw. Neurofibrome bemerkt wurden und ob eine größen- und zahlenmäßige Veränderung beobachtet werden konnte?
- zu welchem Zeitpunkt und unter welchen Umständen die Diagnose M. Recklinghausen gestellt worden war?
- ob, und wenn ja, welche Komplikationen im weiteren Verlauf auftraten?

- welche medizinischen Probleme oder Beschwerden es zur Zeit der Befragung gab.

KLINISCHE UNTERSUCHUNG: Sie erfolgte nach einem Untersuchungsschema, bei dem besonderer Wert auf Form, Ausbreitung und Größe der CALF und Neurofibrome bzw. anderer Hauterscheinungen gelegt wurde. Darüberhinaus galt verstärkte Aufmerksamkeit der Erhebung eines neurologischen Status. (vgl. Anhang-3 und -4: Erstellung des Untersuchungsbogens unter Zuhilfenahme von DAHMER 1981 (34), NEUHÄUSER 1981 (88), SILVER und Mitarb. 1980 (122)).

DIAGNOSTIK: Auf routinemäßige psychologische Untersuchung zur IQ-Bestimmung, die Durchführung eines EEG, von Audiogrammen, kraniellen CT und Skelettröntgenaufnahmen wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet (102, 103). Bei entsprechender Indikation wurden weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen. Wenn vorhanden, wurden die Ergebnisse zurückliegender Untersuchungen einbezogen.

III. ERGEBNISSE

1. Einzelfalldarstellungen

Pat. 1: M. M., geb. am 30.08.1970, weiblich

Neg. FG; Geburt in der 43. SSW durch Sektio. 1972 plötzlich auftretender Strabismus convergens dexter und Diagnose einer Ptosis des linken und Stauungspapille des rechten Auges.

1973 Diagnose der NF wegen CALF und Verdacht auf Optikusgliom; Dekompression des rechten Canalis opticus wegen Zunahme der Symptome. 1974 Schieloperation rechts, 1976

Ptosisoperation links. 1978 CT-Schädel: Raumforderung im Bereich der rechten Orbita; Exstirpation des Tumors durch Abtrennung proximal am Chiasma und distal am Bulbus (Größe: 4,0 x 1,2 cm), Histologie: Spongioblastom bzw. Optikusgliom.

Seit 1978 Skoliosegymnastik wegen doppelbogiger Skoliose bei Keilwirbeln und Drehung der BWS; wegen Progredienz von 1980 bis 1982 Boston-Brace. Resektion eines störenden, am Rücken befindlichen, 10 x 10 cm großen plexiformen Neurofibroms.

1982 Enukleation des rechten Auges nach Entwicklung eines totalen Hyphaema.

Befund bei Nachuntersuchung: 12 7/12 Jahre altes, hyperkinetisches Mädchen. Am Körper multiple CALF und ein schwammig-tumoröser Nävus im Hüftbereich rechts; Operationsnarben. Starke Skoliose mit Rippenbuckel rechts und Lendenwulst links, Beckentieferstand rechts von 2 cm und Schulter-

hochstand rechts. Rechtes Auge im Zustand nach Enukleation; Visus linkes Auge 0,8. Stand- und Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, Spiegelbilddiadochokinese rechts > links.

EEG: hochgradig dysrhythmische Hirnstromkurve ohne Seitenunterschied und Herdhinweis. RÖ-WS: S-förmige Skoliose am thorakolumbalen Übergang, rechtskonvex, 10. und 11. BWK zunehmend asymmetrisch und links höhengemindert, 12. BWK rechts höhengemindert. Intraspinale Neurofibrome nicht auszuschließen. CT-Schädel: großer, weichteildichter Schatten im rechten Orbitatrichter. Therapie: Skoliosegymnastik und Schwimmen.

Pat. 2: M. V., geb. am 08.07.1968, weiblich

Mutter hat NF in Form von CALF und zervikaler Kyphose. Spontane Geburt im 8 SSM als erster Zwilling; Tod des zweiten Zwillings nach Fruchtwasseraspiration. Ausgleich des Entwicklungsstandes unter gymnastischer Behandlung. 1970 starke, fiebrige Ohrenschmerzen; dabei Diagnose eines Neurofibroms am rechten Ohr und der NF wegen CALF. Wegen Hörverschlechterung und anhaltendem Tumorwachstum erfolgten 1971, 1973 und 1975 jeweils Teilresektionen des vom R. temporo-facialis des N. facialis ausgehenden Tumors. Resektion der hinteren Gehörgangswand und partiell des Os tympanicum war erforderlich, die mimische Muskulatur wurde geschont. Von Seiten der Eltern Ablehnung weiterer Eingriffe.

1976 CT-Schädel: 1,5 x 1,4 cm große supraselläre Raumforderung, danach Visusverschlechterung, Kopfschmerzen und leichte Gleichgewichtsstörungen. 1977 Dekompression des linken N. opticus, da intraoperativ wegen Ausdehnung des Tumors auf Chiasma, rechten und linken N. opticus (rechts Atrophiezeichen) von einer Resektion abgesehen wurde. Histologie: Optikusgliom und meningoenzepmale Gliomatose. Postoperativ Bestrahlung der beiden Fasciculi und des Chiasma mit einer Herddosis von 6000 R ⁶⁰Co. 1979 im CT kein Tumor ausmachen. Anfang 1978 Einsetzen starker Brustentwicklung und Schambehaarung; Menarche mit 11 Jahren.

Befund bei Nachuntersuchung: 14 8/12 Jahre altes, sehr kindlich wirkendes, unsicheres Mädchen. Am Körper multiple CALF und weiche, neurofibromatöse Knötchen; Narben im Bereich der rechten Ohrmuschel, narbige Einengung des Gehörgangs. Rechte Wange geschwollen. Leichte Lumbal-Skoliose, FBA 20 cm. Hypästhesie im Bereich des N. maxillaris, Ausfälle des R. temporo-facialis, N. accessorius und N. hypoglossus rechts. Einbeinstand und Strichgang mit geschlossenen Augen unsicher. Bradydiadochokinese. Zentralskotom rechts, beidseits eingeschränkte Gesichtsfelder; Sehkraft rechts 30 %, links 40 %; totale Optikusatrophie rechts, partielle links. EEG: leichte Dysrhythmie, jedoch keine Krampfaktivität. CT-Schädel: kein Tumor ausmachbar. RÖ-HWS: Ausweitung der oberen Foramina intervertebralia.

Pat. 3: A. R., geb. am 12.04.1970, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW.

1974 Adenotomie und beginnendes Wachstum eines kleinen Knötchens an der hinteren Thoraxapertur rechts. 1975 Resektion dieses Tumors; Histologie: Neurofibrom, in die Muskulatur einwachsend; dabei Diagnose der NF aufgrund zusätzlicher CALF. Bemerkung einer Thorakalskoliose und geistiger Retardierung. Verdacht auf mäßiggradigen Hydrozephalus. Anschließend Auftreten von Gleichgewichtsstörungen und Wortfindungsschwierigkeiten. 1979 akute Hirndrucksymptomatik mit Ataxie. CT-Schädel: Verdacht auf Tumor der hinteren Schädelgrube mit Hydrozephalus internus wegen Kompression des 4. Ventrikels. Tumorexstirpation im Gesunden, Histologie: pilozytisches Kleinhirnaströzytom, Malignitätsgrad I. Diagnose einer totalen Optikusatrophie links und einer partiellen rechts.

1982 Zunahme der Kleinhirnataxie; im CT Verdacht auf Tumorzidiv. Ende 1982 plötzliche Sehverschlechterung und erneute Aufnahme; Befund: 12 8/12 Jahre alter, sehr ängstlich und abweisend wirkender Junge. Am Körper 6 große CALF; unterhalb der rechten Scapula handtellergrößer, weicher, druckdolenter Tumor. Thorakalskoliose. Rumpf- und Extremitätenataxie, Stand- und Gangunsicherheit, Fallneigung nach rechts, Dysmetrie, allgemein herabgesetzte Berührungsempfindlichkeit. Anisokorie rechts > links, Visus rechts 0,3; Fundus: frische Chorioretinitis und subtotale Optikusatrophie rechts, alte chorioretinitische Narben und totale Optikusatrophie links.

EEG: spannungsreich und spannungsstabil. RÖ-BWS: zahlreiche Usuren im Bereich der Unterkante mehrerer Rippen, größere Destruktionen zwischen Th 8 und Th 9. CT-Schädel: minimale Erweiterung des supratentoriellen Ventrikelsystems, ausgedehnte periventrikuläre Dichteminderung. Unter Prednisolon-Therapie nach kurzer Zeit Abheilung der Chorioretinitis und Besserung der Sehkraft. Weiterhin Skoliosegymnastik.

Pat. 4: A. Z., geb. am 30.10.1969, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW. Verlangsamte Kleinkindesentwicklung (Laufbeginn mit 2 Jahren, Sprachbeginn mit 2 1/2 Jahren). 1972 Beginn der Betreuung durch ein Kinderneurologisches Zentrum; Diagnose der NF aufgrund von CALF. 1976 durchschnittliches Entwicklungsalter von 2 1/4 Jahren (HELLBRÜGGE). Diagnose eines Nystagmus-Blocksyndromes mit inkonstantem Strabismus convergens sinister. Kurz darauf akute Hirndrucksymptomatik. Echo-Enzephalogramm: mäßig-gradiger Hydrozephalus internus, CT-Schädel: 4 x 4 x 2 cm große supraselläre Raumforderung. Wegen Inoperabilität lediglich Legen eines ventrikulo-zisternalen Shunts. Postoperativ Bestrahlung mit einer Herddosis von 6000 R ⁶⁰Co. Langsame Symptombesserung. Zwischen 1977 und 1980 zahlreiche Aufnahmen zur Therapie schwerer Dehydratationszustände und Hypernatriämie bis 201 mVal/l (schwierige Flüssigkeitsaufnahme). Befunde während dieser Zeit: EEG: Verlangsamung II. Grades. RÖ-linke Hand: Knochenkernentwicklung eines 6 6/12 jährigen Jungen, Demineralisation.

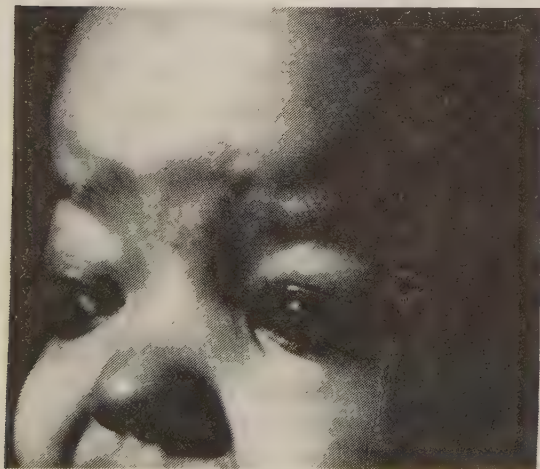
CT-Schädel: Zunahme des zentralen zystischen Tumoranteils, marginale Verkalkungen, insgesamt jedoch keine Progredienz. Befund bei Nachuntersuchung: 13 5/12 Jahre alter imbeziler Knabe, Gehen und Sitzen nicht möglich. Am Körper multiple CALF, einige weiche Neurofibrome und ein 7 x 7 cm großer, derber Hauttumor am rechten Gesäß. Deformität der Ohren, Trichterbrust, Scapulae alatae, starke thorakale Kyphoskoliose. Amaurose, Horizontalnystagmus, Abduzensparese rechts. Ein-Wort-Sätze, Sprache verwaschen. Beugekontraktur im Knie- und Hüftgelenk, kein Spitzfuß, MER normal. Weitere Erhebungen wegen fehlender Mitarbeit nicht möglich.



Abb. 3

▲
Abb. 2: 9-jähriger Junge (Pat. Nr. 4) mit inoperablem suprasellärem Tumor; dysplastische Ohren; kachektisch.

Abb. 3: 5-jähriges Mädchen (Pat. Nr. 6) mit linksseitigem Exophthalmus und Innenrotation des Bulbus oculi durch Optikusgliom.



◀ Abb. 4:
1-jähriges Mädchen (Pat. Nr. 5) mit Protrusio bulbi rechts durch Optikusgliom

Pat. 5: J. M., geb. am 07.01.1979, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 42. SSW. Angeborener Strabismus divergens dexter, im 5. Lebensmonat beginnende Protrusio bulbi des rechten Auges. Ende 1979 Diagnose der NF aufgrund von CALF und CT-Schädel: Tumor des rechten N. opticus und (mögliche) tumoröse Schwellung des linken N. opticus. Resektion des rechten, etwa kirschgroßen Tumors, Histologie: Optikusgliom. Zwei Monate später retrobulbäres, 15 mm großes Tumorrezidiv rechts und zunehmende Verbreiterung des N. opticus links. Eltern lehnen Radikalooperation ab. 1980 Wegzug aus Deutschland.

Korrespondenz: Anhaltendes Tumorwachstum mit zunehmender neurologischer Symptomatik. Februar 1982 CT-Schädel: bilaterale Optikusgliome mit Ausbreitung ins Chiasma und entlang des Tractus opticus. Februar 1983: Frohes Kind. 4 CALF. Psychomotorische Entwicklung zwar retardiert, angesichts der Ausdehnung des Tumorleidens jedoch erstaunlich gut. Spricht viel, aber etwas verwaschen. Leichte Ataxie; Ptosis, leichter Nystagmus und herabgesetzte Sehkraft links, Amaurose rechts. Starke Agitiertheit und Hyperaktivität, Schlafstörungen mit Pavor nocturnus, Kopfschmerzen. Sedativa wegen Schlafstörungen.

Pat. 6: D. S., geb. am 18.03.1973, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39 SSW. Sprachliche und motorische Entwicklung verzögert. Anfang 1978 Protrusio bulbi links, Diagnose der NF aufgrund von CALF und CT-

Schädel: walzenförmige Auftreibung im Bereich des linken N. opticus mit Protrusio bulbi; geringe knotige Auftreibung des rechten N. opticus. Exstirpation eines 25 x 14 mm großen Tumors links retrobulbär, Histologie: Optikusgliom. Amaurose des linken und Visusminderung des rechten Auges. Geistige Retardierung. Am Körper multiple CALF und ein 1 x 3 cm großer Pigmentnaevus der linken Schulter. Bei Rücküberweisung an den griechischen Arzt Empfehlung, eine Bestrahlung des rechten N. opticus vom Bulbus bis zum Chiasma mit einer Herddosis von 6000 R ⁶⁰Co zu erwägen. März 1983 Bekanntwerden eines Tumorrezidivs oder Wachstum des linken Optikusglioms.

Pat. 7: H. B., geb. am 13.04.1972, weiblich

Mutter hat NF in Form von CALF und kutanen Neurofibromen. Spontane Geburt in der 38. SSW. Mit 6 Wochen Operation einer Pylorusstenose.

April 1983 plötzliches Auftreten mandarinengroßer zervikaler Lymphknotenschwellungen rechts; Resektion im Juni 1983 unter Belassung eines unter dem M. sternocleidomastoideus in die Tiefe wachsenden Anteils. Diagnose der NF aufgrund von CALF. Ein Tag später plötzliches Auftreten einer 7 x 3 cm großen Geschwulst am linken Unterschenkel; Exstirpation im Gesunden; Histologie beider Tumoren: Malignes Schwannom.

Befund bei Nachuntersuchung: 11 2/12 Jahre altes, fröhliches Mädchen. Am Körper multiple CALF, Operationsnarben. Gibt häufigere Kopfschmerzen mit Erbrechen an. RÖ-Thorax: weich-

teildichte Raumforderung im oberen Mediastinum rechts mit Verlagerung der Trachea nach links. EEG: leicht dysrhythmische Hirnstromkurve, Photosensibilität. Zytostatische Behandlung mit Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Actinomycin D. 2 Monate nach Therapiebeginn ist mediastinale Raumforderung röntgenologisch nicht mehr auszumachen, Schwellung am Hals vollständig zurückgegangen.

Pat. 8: M. W., geb. am 12.02.1979, männlich

Mutter hat NF in Form von CALF, Thorakalskoliose und radiologisch nachgewiesener links-zervikaler Weichteilschwellung. Spontane Geburt in der 39. SSW. Auffallende Verzögerung der sprachlichen Entwicklung. Mai 1982 Diagnose einer hochgradigen Sprachentwicklungsverzögerung im Rahmen eines hyperkinetischen Syndroms und Diagnose der NF aufgrund von CALF. CT-Schädel: Supraselläre Raumforderung. September 1982 dreiwöchige Stuhlinkontinenz und Harnverhaltung. Aufnahmebefund: 3 7/12 Jahre alter, beeinträchtigter und sehr unruhiger Junge, psychomotorisch retardiert. Am Körper multiple CALF. Blase prall gefüllt, bis zum Bauchnabel palpabel. RÖ-LWS: weite Foramina intervertebralia der oberen LWS, besonders zwischen L 3/L 4: Verdacht auf Neurofibrom. CT-Becken: 5 x 5 cm großer Tumor zwischen Blase und Os Sacrum; Histologie einer transrektalen Stanzbiopsie: Rhabdomyosarkom. Kontrollaufnahmen zeigen Tumorwachstum. Anfang November Exstirpation eines doppelmannsfaustgroßen Tumors, Zystoprostatektomie und Anlegen eines Sigma-

Conduits; Histologie: Embryonales Rhabdomyosarkom. Chemotherapie mit Vincristin, Actinomycin D, Adriamycin, Cyclophosphamid und Cis-Platinum, Bestrahlung mit einer Herddosis von 5000 R ^{60}Co . US im Juli 1983: keine Harntransportstörung oder größere Raumforderung im Becken zu erkennen.

Anmerkung: Im Dezember 1983 erfolgte die Aufnahme eines weiteren, in dieser Arbeit noch nicht berücksichtigten zweijährigen Jungen mit M. Recklinghausen (Familie: Mutter ebenfalls NF) und ausgedehntem Abdominaltumor, der sich histologisch wiederum als embryonales Rhabdomyosarkom herausstellte.



Abb. 6 ►

▲ Abb. 5: 3 1/2 jähriger Junge (Pat. Nr. 8) mit Stoma eines Sigma-Conduit nach Zystroprostatektomie wegen Rhabdomyosarkom; zwei typische CALF.

Abb. 6: 5-jähriger Junge (Pat. Nr. 10) mit deutlicher Vergrößerung des Skrotalsackes und perinealem 'freckling'



◀ Abb. 7:

15-jähriger Junge (Pat.Nr.9) mit großem, vom N. ischiadicus ausgehenden Tumor; Histologie: Neurofibrosarkom.

Pat. 9: U. L., geb. am 21.11.1961, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 40. SSW. Auffallende Bewegungsträgheit. 1965 Diagnose einer Skoliose; Myopie-Operation. 1967 PE einer druckschmerzhaften Geschwulst am Hals, Histologie: Neurofibrom; aufgrund von CALF Diagnose der NF. 1972 Schielamblyopie links, beidseits randunscharfe Papillen. RÖ-HWS/BWS: Verdacht auf intraspinale Neurinome; 502 mg % Eiweiß im Liquor. 1975 progrediente Gangstörung, Myelographie: multiple Neurinome im Zervikal- und Lumbalbereich; 986 mg % Eiweiß im Liquor. Resektion mehrerer kirsch- bis pflaumengroßer Neurinome der Segmente C1/C2 und L5/L6 mitsamt ihrer Wurzeln, Laminektomie C1-C7 und L4-S1 und Foraminotomie. April 1976 subtotale Resektion eines apfelsinengroßen Tumors im Bereich des linken N.ischiadicus, Histologie: Neurofibrom mit beginnender Entdifferenzierung. November 1976 subtotale Resektion eines ausgedehnten Rezidiivs, Histologie: Neurofibrosarkom. Erfolglose Radiotherapie mit 4500 R ⁶⁰Co Herddosis. Februar 1978 pathologische Schenkelhalsfraktur links. Resektion eines apfelsinengroßen, subtrochanteren Tumors, Histologie: Neurofibrosarkom. Thoraxdurchleuchtung zeigt zahlreiche, intrapulmonale Metastasen. März 1978 schwere Bronchopneumonie und Tod.

Pat. 10: M. H., geb. am 14.12.1976, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 36. SSW. Harnträufeln ab dem 3. Lebensjahr, allmähliche Verstärkung. März 1981 Teilresektion eines ausgedehnten Tumors im Blasen- und Harnleiterbereich, beidseitige Ureterostomie zur Harnableitung; Histologie: Neurofibrom; Diagnose der NF aufgrund ebenfalls vorhan-

dener CALF. Postoperativ rezidivierende Harnwegsinfekte, im CT-Tumorwachstum nachweisbar. 1982 Transversum-Conduit zur Harnableitung, keine Resektion des fast die gesamte Mesowurzel, retroperitoneale Gefäße, Blase, Harnröhre und kaudale Harnleiter durchsetzenden bzw. durchwachsenden Tumors. Histologie der PE: Plexiformes Neurofibrom.

Befund bei Nachuntersuchung: 6 2/12 Jahre alter, munterer Junge. Am Körper multiple CALF; über Os sacrum und links unterhalb weiche, leicht erhabene kutane Neurofibrome (3 x 5 cm) mit Hypertrichose und Hyperpigmentierung. Deutliche Vorwölbung zweier Tumorknoten, erbs- und pflaumengroß, im penoskrotalen Übergang. Skrotum tumorös vergrößert, im Skrotalsack heterogene Resistenzen tastbar.

Pat. 11: D. H., geb. am 26.04.1969, männlich

Mutter hat NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen, zervikaler Skoliose und Spondylolisthesis von C1. Während Schwangerschaft ständiges Erbrechen der Mutter, Geburt spontan in der 39. SSW. Im Alter von 8 Monaten Schwellung an der linken Halsseite und Luftnot; Adenotomie, jedoch keine Besserung. 1971 Tonsillektomie und PE eines Lymphknotens, Histologie: Lymphadenopathie. Wegen zunehmender Luftnot 1971 und 1973 jeweils subtotale Resektionen eines Tumors der linken Halsseite, Histologie: Plexiformes Neurofibrom, wegen vorhandenen CALF Diagnose der NF. Bis 1976 weiteres Tumorwachstum Ausdehnung von retroaurikulär bis supraklavikulär mit Einengung des supraglottischen Raumes und Schädelarrosionen. Exstirpation des Tumors soweit möglich mit Teilresektion von Tube und Felsenbein.

Befund bei Nachuntersuchung: 13 11/12 Jahre alter, ruhiger Junge. Multiple CALF, auch im Gesicht; 5 kirschgroße weiche Neurofibrome am Stamm. Hemihypertrophie der linken Gesichtshälfte, Ptosis links; Neck-Dissection Narbe links. Starke Einengung des Mund- und Rachenraumes durch Gaumenvorwölbung links, heisere Sprache. Kielbrust, Thorakalskoliose; Bauchatmung. An beiden Händen Vier-Finger-Furche; beidseitiger Pes planus und valgus. Rechter Hoder kleiner als linker. Starke Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, Bradydiadochokinese, schlechte feinmotorische Koordination. Linksseitiger Ausfall des N. accessorius, des N. hypoglossus mit Zungenatrophie und des N. recurrens. Optikusatrophie links, Anisokorie: rechts > links. Größe mit 140 cm weit unterhalb der 3. Perzentile bei unauffälligem hormonellem Befund. Röllinke Hand: Knochenkernentwicklung um 3 Jahre zurück (1982).

Pat. 12: S. S., geb. am 30.10.1972, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 40. SSW. Während Kleinkinderzeit häufig Anginen. 1974 Mumps, Persistenz einer linksseitigen, nicht schmerzhaften Schwellung, auch nach Adenoidektomie und Tonsillektomie 1976. 1976 Exstirpation mehrerer submandibulärer bis subaurikulärer Lymphknoten links, Histologie: follikuläre Hyperplasie. Aufgrund von CALF Diagnose der NF. 1977 Zunahme der linksseitigen Schwellung und Schwerhörigkeit. Exstirpation eines bis an die Medianlinie nach unten bis auf die Höhe des Jugulums, nach median bis

zur Hypopharynxwand ausgedehnten Tumors mit dem N. hypoglossus und N. accessorius; Unterbindung der A. carotis externa am Abgang, Belassung einiger Tumorreste. Histologie: Neurofibrom und hyperplastische Lymphknoten. Postoperativ Arrosionsblutung eines Aneurysmas der linken, von Tumorgewebe ummauerten A. carotis interna; Unterbindung. Seitdem langsame Aufweitung des zunächst verschlossenen linken äußeren Gehörgangs.

Befund bei Nachuntersuchung: 11 5/12 Jahre altes, ruhiges Mädchen. Am Körper multiple CALF, zwei Pigmentnaevi, zwei 1 x 2 cm große weiche und mehrere beginnende Neurofibrome. Linke Wange geschwollen, Kopfbewegungen eingeschränkt. Paresen des N. facialis, N. hypoglossus und N. accessorius links.

Pat. 13: T. S., geb. am 18.05.1972, weiblich

Vater hat NF in Form von CALF und Epilepsie. Spontane Geburt in der 39. SSW. Blutaustausch wegen Rhesusfaktorinkompatibilität. Bis 1978 Tonsillektomie und Adenoidektomie. 1978 Exstirpation eines haselnußgroßen subkutanen Tumors des rechten Unterbauches, Histologie: Neurofibrom; aufgrund von CALF Diagnose der NF. Anschließend Exstirpation eines Tumors der linken großen Schamlippe, Histologie: Fibrom.

Befund bei Nachuntersuchung: 10 9/12 Jahre altes, sehr lebhaftes Mädchen. Multiple CALF. Weich vergrößerte linke Schamlippe.

Pat. 14: T. B., geb. am 17.04.1964, männlich

Mutter hat NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen und Lappenelephantiasis. Spontane Geburt in der 40. SSW. Seit Geburt Vorwölbung des rechten Augapfels; langsam zunehmende Schwellung des rechten Oberlides mit vorübergehenden Sehstörungen. Im 1. Lebensjahr Diagnose der NF aufgrund von CALF. 1974 vollständige Ptosis rechts. 1976 Diagnose eines Buphthalmus, Teilaplasie des kleinen Keilbeinflügels und intraorbitaler Neurofibromatose rechts mit Destruktion des Processus zygomaticus und Os frontale (CT). Außerdem Aufdeckung eines Hydrozephalus internus infolge Aquäduktstenose und eines gut kompensierten Verschlusses der rechten A. carotis interna (Brachialis- und Carotisangiographie). Teilresektion des intraorbitalen Tumorgewebes, plastische Versorgung der Keilbeinaplasie und Legen einer Torkildsen-Drainage.

Befund bei Nachuntersuchung: 18 11/12 Jahre alter, sehr lustlos wirkender junger Mann. Am Körper multiple CALF, ein derbes und mehrere weiche Neurofibrome von Erbsen- bis Pflaumengröße. Vollständige Ptosis durch teigige Schwellung des rechten Oberlides, Lidspalte nach unten verschoben. Optikusatrophy (alte Befunde), Abduzensparese. Rundrücken, Scapula alata rechts, Thorakolumbalskoliose.



◀
Abb. 8:

14-jähriger Junge (Pat.Nr.11)
mit linksseitiger Gesichtshy-
pertrophie; Zustand nach Neck-
Dissection wegen ausgedehntem
Neurofibrom der linken Hals-
seite.



Abb. 9: ▶

12-jähriger Junge (Pat.
Nr. 14) mit vollständi-
ger Ptosis rechts durch
teigige Schwellung des
Oberlids.



◀
Abb. 10:

Derselbe Junge im Alter von
19 Jahren

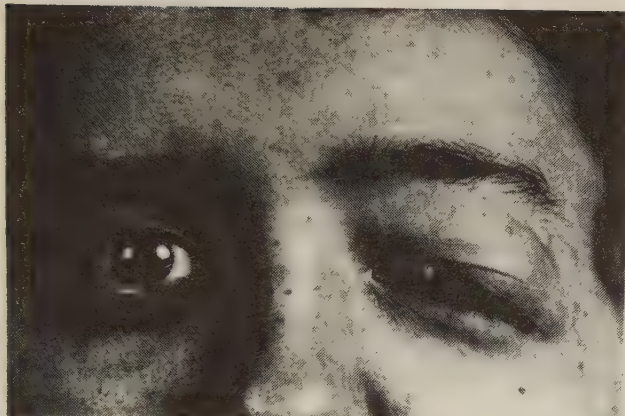
Pat. 15: M. E., geb. am 20.11.1969, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW als erster Zwilling. Mit einigen Monaten Beginn einer allmählich zunehmenden Lidschwäche und -schwellung. 1978 vollständige Ptosis links, Herabsetzung des Visus auf 0,4 Abduzensparese. Diagnose einer Erweiterung der Augenhöhle und partieller Keilbeinflügelaplasie links (CT- und RÖ-Schädel), die als charakteristisch für NF angesehen wurde. Zwillingsschwester hat keine NF. Diagnose einer Spina bifida occulta bei C1. Resektion eines sich flächenhaft am Bulbus oculi befindlichen, 3 x 4 cm großen Tumors, der Reste des Keilbeinflügels und des atrophischen Orbitadaches; plastische Defektdeckung; Histologie: Neurofibrom. Nach Ptosis-Operation Besserung der Sehkraft. 1980 Verdacht auf Tumorrezidiv wegen erneuter Protrusio und Dislokation des linken Bulbus; Ersatz der zu klein gewordenen Orbita-Dach Plastik durch eine größere führt zur Befundbesserung. Befund bei Nachuntersuchung: 13 4/12 Jahre alter, sehr großer Junge. Keine CALF, 2 Satten-Naevi am Bauch und 1 White-Spot an der Raphe penis. Linkes Auge: Ptosis, Enophthalmus, Bulbustiefstand; Gesichtsfeld nicht eingeschränkt. Auge sehr licht- und kälteempfindlich, Visus 0,8.

Pat. 16: L. R., geb. am 09.12.1962, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 38. SSW. Im Alter von 3 Jahren erstmaliges Auftreten eines linsengroßen Knötchens an der linken Schläfe. 1967 Diagnose einer Mikrolymphadenitis im linken Schläfenbereich, einer Ptosis und Dislokation des Bulbus linksseitig; Visus links 0,6; Diagnose der NF

aufgrund von CALF. Zwischen 1969 und 1978 wird sechsmal die Resektion der tumorigen Veränderungen im Orbitabereich (Histologie: Neurofibrom) und die Behebung der Ptosis versucht. RÖ-Schädel in dieser Zeit: Vergrößerung der linken Orbita, Aufweitung des linken Canalis opticus, Defekte vor allem in der lateralen Orbitawand. Visus links 1978: 0,5. 1981 vorläufig letzte Tumorrevision und Ptosisoperation. CT-Schädel: 1 cm große weichteildichte Verschattung im lateralen oberen Orbitatrichter. Befund bei Nachuntersuchung: 20 1/12 Jahre alte, noch kindlich wirkende, junge Frau. Am Körper multiple CALF und einige beginnende Neurofibrome. Partielle Ptosis durch teigige Schwellung des linken Oberlids. Narbenbereich links temporofrontal teigig und hyperpigmentiert. Doppelbilder nach längerer Fixation; Ausfall im Bereich des linken R. temporo-facialis. Einbeinstand unsicher.



▲
Abb. 11: 20-Jährige (Pat.Nr.16) mit unvollständiger
Ptosis links durch intraorbitales Neurofibrom

Abb. 12:

18-Jähriger (Pat.Nr.18)
mit vollständiger Ptosis
rechts durch Parese des
M. levator palpebrae



◀ Abb. 13:

12-jähriger Junge (Pat.Nr.15)
mit verkleinertem Lidspalt,
gesenktem unteren Orbitalrand
und Operationsnarben links.



Pat. 17: M. M., geb. am 01.01.1968, weiblich

Angeblich pos. FG (Person und Ausprägung unbekannt). Spontane Geburt in der 39. SSW. Kurzsichtig; April 1975: ein tastbarer Tumor am rechten Oberlid fällt auf; Diagnose der NF aufgrund von CALF. August 1975 Teilresektion eines Neurofibroms vom rechten oberen Orbitarand. RÖ-Schädel: Asymmetrie der Orbitae im Sinne einer rechtsseitigen Vergrößerung, Defekt des kleinen Keilbeinflügels und Erweiterung der Fissura orbitalis sup.. Beidseitige Visusminderung und Papillenabblassung. Dezember 1980 Resektion eines Neurofibroms aus dem ventrolateralen Intraorbitalraum, dem rechten Oberlid und der extrakraniellen Umgebung des Auges. 1981 Schwellung am rechten Jochbein. CT-Schädel: mehrere, dem M. masseter aufsitzende knotige Veränderungen; keine therapeutische Intervention. Visus beider Augen 0,2; rechtsseitige Ptosis mit Lidspaltenweite von 2 mm, Bulbustiefstand; Verdickung der rechten Wange.

Pat. 18: F. G., geb. am 14.03.1965, männlich

Neg. FG. Geburt durch Zangenextraktion in der 39. SSW, von Anfang an Ptosis des rechten Auges. Mit 6 Wochen Pylorospasmus. Nach PE einer Resistenz im rechten Oberlid (Histologie: Neurofibrom, danach aufgrund von ebenfalls vorhandenen CALF Diagnose NF) Ende 1965 Resektion großer Teile des die Tränendrüse und den M. levator palpebrae infiltrierenden Tumors. Postoperativ vollständige Ptosis. 1967 und 1968 weitere Tumorrevisionen und Ptosisoperationen, letztere ohne Erfolg. 1969 mehrere generalisierte Krampfanfälle;

EEG: hohe zerebrale Krampfbereitschaft; Beginn einer antikonvulsiven Therapie mit Phenobarbital. Beobachtung eines stark aggressiven Verhaltens, Pavor nocturnus und Zähneknirschen. 1973 letzter Arztbesuch; 1975 selbstständiges Absetzen der Antikonvulsiva.

Befund bei Nachuntersuchung: 18 Jahre alter, sehr abweisender junger Mann. Am Körper multiple CALF und subkutane weiche Neurofibrome. Ein 9 x 6 cm großer Bezirk verstärkter Behaarung und Hyperpigmentierung in rechter Ellenbeuge, linsengroße, periosteale Knötchen auf beiden Claviculae. Rechtes Auge: vollständige Ptosis bei teigig geschwellenem Oberlid, Abduzensparese; Narbenbereich teigig, weich, hyperpigmentiert. Für Gangprüfungen große Konzentrationsanstrengung erforderlich, Bradydiadochokinese, Schwierigkeiten mit feinmotorischer Koordination. Häufiges Auftreten von Schwindel.

Pat. 19: HG. P., geb. am 23.10.1977, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW. 6 Wochen später Auftreten einer Schwellung im Bereich der rechten Wange. 1978 und 1981 PE, Histologie: Plexiformes Neurofibrom; wegen ebenfalls vorhandener CALF Diagnose der NF (1978). 1981 Diagnose einer Exotropia mutilans und einer rechtsseitigen partiellen Keilbeinaplasie, einer Vergrößerung der Fissura orbitalis sup., eines Defektes der medialen Orbitakontur und eines Weichteilschattens im Orbitatrichter. (CT- und RÖ-Schädel). 1982 rechtsseitig Fazialisparese, Strabismus divergens und Nystagmus. Derbe Schwellung im Bereich der rechten Wange und Unterkiefers, tumoröse Veränderung der Wangenschleimhaut.

CT-Schädel: Umgebung des N. opticus durch Tumorgewebe, auch rechts paraselläre Ausbreitung. Seither (bis Februar 1983) fortschreitendes extra- und intrakranielles Tumorstadium mit zunehmender neurologischer Symptomatik (Spitzfußhaltung, zerebrale Anfälle) und Wesensveränderungen.

Pat. 20: A. G., geb. am 17.03.1973, weiblich

Mutter hat NF, Ausprägung unbekannt. Spontane Geburt in der 40. SSW. Im Alter von 1 Jahr Diagnose einer Doppelniere mit Ureterektasie links; Heminephrektomie links, Ureterocelenresektion und Antirefluxplastik. Histologie: multizystische Nierendysplasie; Diagnose der NF aufgrund von CALF. 3 Monate später linksseitige Hemiparese und tonisch-klonische Anfälle, EEG: rechtsseitig hypersynchrone Abläufe. Therapie: Primidon und Nitrazepam. Bei Entlassung Optikusatrophie, inkomplette Hemiparese mit kompletter Fazialisparese links, Überstreckbarkeit der Fuß- und Kniegelenke. Bis Ende 1976 weitere psychomotorische Verschlechterung, Zunahme der neurologischen Symptomatik, Persistieren der Harnwegsinfekte; Klistorishypertrophie; Hepatomegalie.

Pat. 21: S. B., geb. am 11.10.1966, weiblich

Vater hat NF in Form von CALF und Thorakalskoliose. Spontane Geburt in der 40. SSW. Im 3. Lebensmonat Zystopyelitis, totale Alopezie. 1970 Leistenhernien-Operation links, 1972 Adenotonsillektomie, erstmalig Asthma. Ende 1975 Wesensveränderung, Leistungsabfall, Sehverschlechterung. 1976 Diagnose Hydrozephalus internus mit Aquäduktstenose; ventrikulo-atriale Shuntlegung; Diagnose der ND aufgrund von CALF. 1980 CT-

Schädel: Rindenatrophie und rundliche Raumforderung im Bereich des Foramen Monroi, am ehesten Kolloidzyste. Totale Optikusatrophie links und partielle rechts. 1981 Torkildsen-Drainage wegen Shunt-Insuffizienz. Zystische Raumforderung erscheint im CT größenmäßig stationär.

Befund bei Nachuntersuchung: 16 6/12 Jahre altes Mädchen. Am Körper multiple CALF; partielle Alopezie, trägt Perücke.

Pat. 22: C. K., geb. am 17.06.1970, weiblich, (Schwester von Pat. 36)

Mutter hatte NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen und Thorakalskoliose. Starb 1975 an Folgen eines metastasierten Mamma-Ca im Alter von 33 Jahren. Spontane Geburt in der 39. SSW. 1972 und 1973 jeweils Adenotomien. 1976 Diagnose der NF aufgrund von CALF. 1977 Diagnose einer Struma, seitdem L-Thyroxin. 1978 Brille wegen Kurzsichtigkeit. 1979 Visusverschlechterung und Optikusatrophie, rechts mehr als links. 1980 Visus rechts 0,1, links 0,7, RÖ- und CT-Aufnahmen unauffällig. 1981 CT-Schädel: hyperdense Struktur im Bereich der linken Capsula interna; Kontrollen: stationäre Verkalkung. Häufige Infekte des oberen Respirationstraktes.

Befund bei Nachuntersuchung: 12 7/12 Jahre altes, sehr lebhaftes und agiles Mädchen. Multiple CALF am Körper. Visus rechts 0,05, links 0,8; Keine Einschränkung der Gesichtsfeldgrenzen. Unsicherer Gang und Einbeinstand bei fehlender Augenkontrolle, Schwindel bei geschlossenen Augen.

Pat. 23: A. A., geb. am 29.07.1971, männlich

Neg. FG. Geburtseinleitung in der 40. SSW. "Ernährungsstörungen" in den ersten 3 Lebensmonaten. Logopädische Behandlung ab dem 4. Lebensjahr wegen Sprachverschlechterung. 1977 Adenoidektomie wegen chronischer Mittelohrentzündung. April 1977 erster Krampfanfall. EEG: konstitutionelle Erregbarkeitssteigerung. Diagnose der NF aufgrund von CALF. RÖ-WS: Deformierung von Th 6-9, mögliche Raumforderung im Bereich der linken Foramina intervertebralia von Th 8/9; Thorakolumbalskoliose mit Lordosierung. Skoliosegymnastik und Milwaukee-Korsett als Therapie, ab 1979 Stagnara-Korsett.

Befund bei Nachuntersuchung: 11 8/12 Jahre alter Junge, stumpfer Gesichtsausdruck. Am Körper multiple CALF, ein weiches pflaumengroßes Neurofibrom, am linken Unterarm eine tastbare, harte haselnußgroße Resistenz, gegen die Unterlage nicht verschieblich. Große Zunge, offenstehender Mund, verwaschene Sprache. Vornüberneigung beim Gehen; Kielbrust; Thorakolumbalskoliose mit Rippenbuckel rechts und Lendenwulst links; gute Beweglichkeit der Wirbelsäule. (Skoliosewinkel 40). Unsicherer Einbeinstand, Dysdiadochokinese, Störungen der grob- und feinmotorischen Koordination; Schwäche des rechten Armes. Therapie: Phenytoin; Stagnara-Korsett und Skoliosegymnastik.

Pat. 24: T. N., geb. am 28.08.1979, männlich

Neg. FG. Im 6. SSM Zerklage, Geburt in der 39. SSW. durch Vakuumextraktion. Von Geburt an dickerer, stärker behaarter rechter Arm. Im Alter von 6 Monaten Beginn mit Skoliosegym-

nastik; Ende 1981 Stahlkorsett für 9 Monate, trotzdem Progredienz der Skoliose. Beginnende Schwellung und Schmerzen im Nackenbereich. September 1982 multiple bis erbsgroße Knoten im Nacken tastbar. Diagnose der NF aufgrund von CALF und Skelettläsionen. Beidseitige Neurinome bei C 6/7 mit Aufweitung der Foramina intervertebralia, Wirbeldysplasie in den oberen HWS-Abschnitten, fixierte, fast im 90-Grad Winkel stehende anguläre Kyphose (RÖ-HWS, CT-Schädel und -HWS, Myelographie). RÖ-rechtes Ellenbogengelenk: unregelmäßige, unscharf begrenzte Weichteilschwellung.

Befund bei Nachuntersuchung: 3 4/12 Jahre alter, sehr zurückgezogener Junge. Multiple CALF, am rechten Nacken kinderfaustgroßer, derber, gegen die Unterlage nicht verschieblicher Tumor; in rechter Achselhöhe und Ellenbeuge je eine 3 x 5 cm große derbe Erhabenheit der Haut mit Myo- und Hyperpigmentierung. Gibbus, Kurzhals, zervikale und thorakale Kyphose, leichte Thorakalskoliose, Kielbrust. Schonhaltung mit vornübergebeugtem Oberkörper. Guter Bewegungsspielraum der nicht betroffenen Skelettabschnitte. Stand- und Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle. Visus beider Augen 0,6. RÖ-Thorax: Projektion einer symmetrischen Weichteilverschattung in beide Lungenspitzenfelder. Therapie: Gymnastik.



◀ Abb. 14:

3-jähriger Junge (Pat.Nr. 24) mit Kielbrust, zervikaler und thorakaler Kyphose.

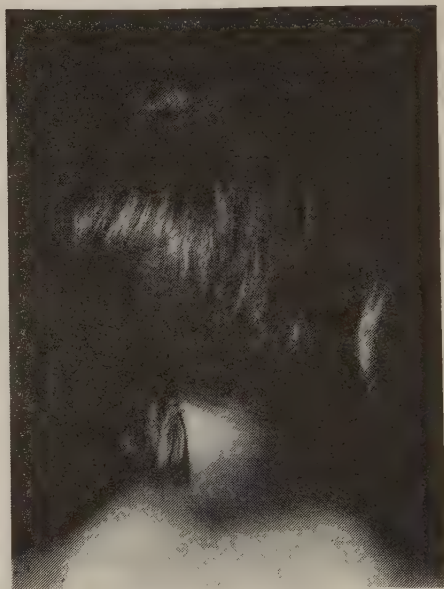
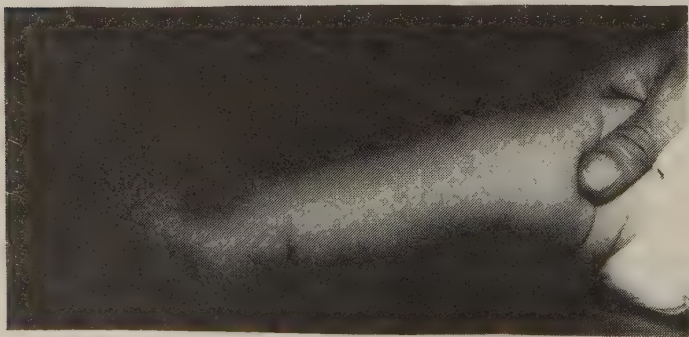


Abb. 15: ▶

Derselbe Junge mit großem, derben Tumor im Nacken.

Abb. 16: ▼ 1 1/2 jähriger Junge (Pat.Nr.25) mit Schwellung des rechten Unterschenkels und Fehlstellung des Fußes; röntgenologischer Befund: Tibia-Pseudarthrose.



Pat. 25: T. K., geb. am 25.09.1981, männlich

Mutter hat NF in Form von CALF. Spontane Geburt in der 39. SSW. Im Alter von 3 Wochen Redressionsgips für 3 Monate wegen Fehlstellung des rechten Fußes und Unterschenkels. Kurz nach Gipsentfernung Tibiafraktur; keine Stabilisierung mit einfacher Gipsschale. März 1982 Diagnose der NF aufgrund von CALF und Knochenbefund. RÖ-rechter Unterschenkel: Tibiafraktur im distalen Drittel, osteolytische Bezirke mit Ausbildung einer Pseudarthrose im mittleren Anteil, relativ lange, nach lateral abgebogene Fibula. Therapeutische Versuche bisher erfolglos: nach sechswöchigem Oberschenkelgips zwei operative Versuche, durch Resektion der Pseudarthrose und eines neurofibromatösen Herdes eine Stabilisierung der Fraktur nach Überbrückung mit väterlichem Knochenmaterial bzw. mit einem Kirschner-Draht zu erreichen.

Befund bei Nachuntersuchung: 1 5/12 Jahre alter, sehr lebhafter Junge. Am Körper multiple CALF, oberhalb der linken Scapula 3 x 3 cm große Erhabenheit der Haut mit Hypertrichosis. Rechter Unterschenkel in Gips. Therapie und Verlauf: seit März 1983 Thomas-Schiene. Im Juni 1983 Ausbildung einer Knochenbrücke im Pseudarthrosenspalt röntgenologisch sichtbar. Zunächst Beibehaltung der Schiene, später eventuell Versuch einer Segmentresektion.

Pat. 26: J. S., geb. am 14.06.1971, männlich

Vater hatte NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen und in den Darm einwachsenden Neurofibromen, die zu rezidivierenden Obstruktion und zum Tod führten. Geburt in der 40. SSW. durch

Sektio. Verzögerte Kleinkindesentwicklung, vor allem im sprachlichen Bereich, deswegen vorübergehende logopädische Behandlung. 1974 Diagnose der NF aufgrund von CALF. 1977 Verdacht auf intraspinale Raumforderung, Myelographie negativ. RÖ-LWS: Spina bifida occulta bei L 5 und S 1, verbreiterte Bogenwurzeldistanz von L4-S1 und thorakolumbale Torsionsskoliose. Wegen Verstärkung der Skoliose 1980 Boston-Brace und Absatzerhöhung.

Befund bei Nachuntersuchung: 11 9/12 Jahre alter Junge. Multiple CALF sowie linsgroße, teilweise livide weiche Neurofibrome auf Rücken und Bauch. Thorakolumbalskoliose mit Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit, FBA 30 cm. Schulterhochstand und Beckentieftand links. Stand- und Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, Schwierigkeiten in der feinmotorischen Koordination. Gelegentlich Enuresis nocturna. Therapie::Skoliosegymnastik.

Pat. 27: K. S., geb. am 17.07.1968, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW. 2 x 2 cm großer Naevus flammeus an rechter Hüfte. 1974 Beobachtung eines Haltungsschadens; 1977 Verdacht auf intraspinale Raumforderung, röntgenologische Befunde negativ. Diagnose der NF aufgrund von CALF und Skelettläsionen: Thorakolumbalskoliose, verstärkte Lordose von Th 8 bis L5, zystische Aufhellung im 1. LWK und Osteolyse im 2. LWK (LWS-Tomographie). 1978 zunehmendes Wachstum des Naevus flammeus, Hauteinrisse, Blutungen. 1979 Aufnahme in Körperbehindertenschule, allmähliches Sistieren

des Wachstums, nur noch gelegentliche Blutungen. Trotz Gipsbett und Übungsbehandlungen Zunahme der Skoliose.

Befund bei Nachuntersuchung: 14 9/12 Jahre altes, adipöses Mädchen. Multiple CALF. An der rechten Hüfte großer Hautlappen, der sich in einer über den rechten Bauch- und Rückenteil ausgedehnten Hyperpigmentierungszone befindet, neben zahlreichen, erbsgroßen Neurofibromen. Tierfellnävus an der Crenani, 7 x 4 cm große Hautauslappung mit derbem, knötchenförmigem Inhalt an der linken Hüfte. Abflachung der thorakalen Kyphose und Verstärkung der thorakolumbalen Lordose, Thorakolumbalskoliose; starke Bewegungseinschränkung. Schulterhochstand und Beckentiefstand rechts. Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle.

Pat. 28: Ö. Ö., geb. am 23.07.1976, männlich

Vater hat NF in Form von CALF und kutanen Neurofibromen. Geburt in der 32. SSW durch Vakuumextraktion, anschließend Inkubatorpflege. Auffallende geistige und körperliche Retardierung; 1977 Ausschluß einer Mucopolysaccharidose und Diagnose der NF aufgrund von CALF. 1979 Unterarmfraktur, gleichzeitig Beobachtung einer Sitzskoliose, ausgeprägten Lendenlordose, angedeuteten Hühnerbrust, leichten bilateralen Protrusio bulbi und einzelner stecknadelkopfgroßer Neurofibrome. Skelettalter (n. GREULICH) eines 1 3/12 jährigen Jungen, Entwicklungsalter (n. VOJTA) eines 1 6/12 Jährigen bei einem Lebensalter von 2 7/12 Jahren. Außerdem Nierenbeckenplastik wegen hochgradiger Abflußstörung der rechten Niere durch Ureterabgangsstenose. Weiterer Verlauf unbekannt wegen Umzug in Türkei.

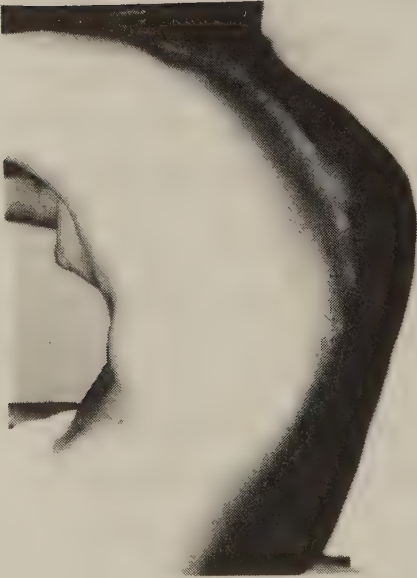


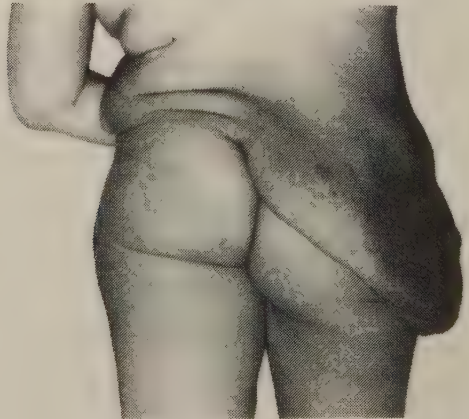
Abb. 17:

12 1/2 jähriges Mädchen
(Pat.Nr.1) mit starker
thorakolumbaler Skoliose,
Rippenbuckel rechts und
Lendenwulst links verur-
sachend.

Abb. 18:



14 1/2 jähriges Mäd-
chen (Pat.Nr.27) mit
ausgeprägter Lappen-
elephantiasis und da-
rüberliegender Hyper-
pigmentierung rechts;
kleine Hautauslappung
mit festem Knötchen-
förmigen Inhalt in
linker Taille; verzo-
genes Taillendreieck.



Pat. 29: S. S., geb. am 26.08.1977, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 40. SSW. Verzögerte Kleinkind-
desentwicklung. 1979 Aufnahme in Kinderklinik zur Diagnostik
wegen zahlreichen Pigmentflecken, dabei Diagnose der NF und
eines Rückstandes des Skelettalters um 3 Monate. 1983 Diagno-
se einer Skoliose anlässlich einer Thorax-Röntgenaufnahme we-
gen häufiger Bronchitiden.

Befund bei Nachuntersuchung: 5 6/12 Jahre alter Junge. Mul-
tiple CALF. Kielbrust, Thorakolumbalskoliose mit leicht ver-
zogenem Taillendreieck. Störung der fein- und grobmotorischen
Koordination, Bradydiadochokinese; Denver-Entwicklungstest
vor allem im sprachlichen Teil unter der Altersnorm.

Pat. 30: S. D., geb. am 04.08.1979, weiblich

Mutter hat NF in Form von CALF und kutanen Neurofibromen.
Geburt in der 39. SSW durch Vakuumextraktion. Im Alter von 2
Tagen Neugeborenenkrämpfe, für ein Jahr Therapie mit Pheno-
barbital. Im Alter von 4 Tagen Diagnose der NF beim Auftreten
von CALF. Langsame Rückbildung einer ausgeprägten statomoto-
rischen Retardierung durch gezielte Gymnastik.

Befund bei Nachuntersuchung: 3 8/12 Jahre altes Mädchen. Mul-
tiple CALF, am Rücken zwei linsengroße Neurofibrome, am lin-
ken Oberschenkel ein Hämangiom. Milde Thorakalskoliose. Leich-
ter Entwicklungsrückstand im feinmotorischen, starker im
sprachlichen Bereich, besonders das Sprachverständnis betref-
fend. Spricht viel, jedoch undeutlich.

Pat. 31: B. G., geb. am 17.10.1973, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 40. SSW. Juni 1975 Verdacht auf erhöhten Schädelinnendruck. Echo-Enzephalogramm: geringgradige Erweiterung der Seitenventrikel; Hirnszintigramm: diffuse Aktivitätsanreicherung in der mittleren und hinteren Schädelgrube, die den Verdacht auf einen mittelliniennahen pathologischen Prozeß nahelegt. Multiple CALF am Körper führen zur Diagnose der NF. Stand- und Gangataxie, geringgradige Muskelhypotonie. B. ist nie zu Kontrolluntersuchungen erschienen, laut telefonischer Auskunft 1983 ist er gesund.

Pat. 32: N. V., geb. am 26.07.1965, männlich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW. Bereits in Kleinkinderzeit Ausbildung multipler subkutaner, zeitweise druckdolenter Knötchen. Aufnahme 1973 zum Ausschluß einer Leukose. Wegen CALF und subkutanen Neurofibromen Diagnose der NF. Wegen leichtgradiger Hörstörung beidseits im Audiogramm und einem kleinen Knochendefekt bei RÖ-Aufnahmen nach STENVERS Verdacht auf bilaterales Akustikusneurinom. Vater will Verdachtsdiagnose nicht wahrhaben, deswegen keine Kontrolluntersuchungen. Weiterer Verlauf wegen Umzug nach Italien unbekannt.

Pat. 33: J. P., geb. am 03.03.1966, männlich

Mutter hatte NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen und Skoliose; starb 1981 an den Folgen eines Mamma-Ca im Alter von 48 Jahren. Durch Blutungen im 4. Monat und ständiges Erbrechen komplizierte Schwangerschaft, spontane Geburt in der

40. SSW als erster Zwilling. Auffallende Verzögerung der statischen Entwicklung im Vergleich zum Zwillingsbruder, der keine NF hat. Ab 1972 Gipsbett wegen schlechter Haltung. 1974 Diagnose der NF aufgrund von CALF und Diagnose eines konstitutionellen Minderwuchses: Rückstand der Knochenkernentwicklung um 3 Jahre, Größe unterhalb der 3. Perzentile bei unauffälligem hormonellem Befund. Visus rechts 0,6, links 0,8.

Befund bei Nachuntersuchung: 17 Jahre alter Junge, für sein Alter viel zu klein (1,54 m), Größenunterschied zum Bruder von 30 cm. Multiple CALF. Rundrücken, leichte thorakale Kyphoskoliose. Angedeutete beidseitige Protrusio bulbi, normale Gesichtsfeldgrenzen, subjektiv keine Einschränkung der Sehkraft.

Pat. 34: S. W., geb. am 15.12.1958, weiblich

Neg. FG. Spontane Geburt in der 39. SSW. 1969 Diagnose der NF aufgrund von CALF und kutanen Neurofibromen. 1970 für 2 Jahre Psychotherapie wegen "psychischer Störung und Entwicklungsverzögerung". Zunehmende Kopfschmerzen mit Schwindelgefühl und ausbleibende Gewichtszunahme, deswegen 1972 Abklärung wegen Verdacht auf Anorexia nervosa. Visus rechts 0,8, links 1,0. Ohne Therapie allmähliche Symptombesserung. 1976 und 1978 Exstirpation verschiedener, wegen Größe und Lokalisation störender bzw. druckschmerzhafter kutaner Neurofibrome. Befund bei Nachuntersuchung: 24 4/12 Jahre alte junge Frau, auffallend grobe Gesichtszüge. Am ganzen Körper multiple CALF

und Neurofibrome, letztere auch im Gesicht und perimamillär. Erbsgroße feste Knötchen entlang dem M. sternocleidomastoideus; rechts supraklavikulär eine tomatengroße, verschiebbliche, links supraklavikulär eine haselnußgroße, gegen die Unterlage nicht verschiebbliche, feste Geschwulst. Standunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, leichtes Schwindelgefühl.



Abb. 19:

24-Jährige (Pat.Nr.34 mit typischen perimamillären Neurofibromen. ▼



▲
Abb. 20:

Dieselbe Frau mit multiplen CALF und Neurofibromen am Rücken.

Abb. 21:

8-jähriger, stark minderwüchsiger Junge (Pat. Nr. 33) mit normalem hormonellem Befund und sein nicht an NF erkrankter Zwillingsbruder. ►



Pat. 35: S. B., geb. am 13.01.1976, männlich

Mutter hat NF in Form von CALF und kutanen Neurofibromen. Geburt durch Vakuumentextraktion in der 37. SSW, anschließend Inkubatorpflege. 1979 Diagnose der NF aufgrund von CALF und kutaner Neurofibrome. Vom 4. bis 19. Lebensmonat Spreizhose wegen Hüftdysplasie. Zwischen 1979 und 1981 Spieltherapie zum Ausgleich eines allgemeinen, besonders stark jedoch im sprachlichen Bereich ausgeprägten Entwicklungsrückstandes. 1981 im Frostig-Entwicklungstest unterdurchschnittliche Leistungen im Bereich der Wahrnehmungskonstanz und der räumlichen Beziehung, Diagnose einer hyperkinetischen Verhaltensstörung. Schlaf-EEG 1982 zeigt kontinuierlich auftretende hypersynchrone Aktivitäten; Einstellung mit Clonazepam.

Befund bei Nachuntersuchung: 7 7/12 Jahre alter, unruhiger Junge. Am Körper multiple CALF und weiche, erbsgroße Neurofibrome, eins mit Klingelknopfphänomen; ein 1 x 2 cm großer, subkutaner weicher Tumor. Eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule, FBA 30 cm, Fußinnenrotation. Stand- und Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, eckige Bewegungen. Konzentration schwach. Brille wegen Strabismus und Hyperopie. Therapie: Clonazepam.

Pat. 36: M. K., geb. am 11.11.1972, weiblich, (Schwester von Pat. 22)

Mutter hatte NF in Form von CALF, kutanen Neurofibromen und Thorakalskoliose; Tod 1975 an Folgen eines Mamma-Ca (im Alter von 33 Jahren), das 1972, in der 33. SSW, diagnostiziert

worden war. In der 39. SSW spontane Geburt. Kleinkindesentwicklung nicht im Elternhaus, bei Rückkehr 1976 auffallend schlechte sprachliche Entwicklung, nach Aufenthalt in Sprachheilheim und Kinderfreizeit allmähliche Besserung. 1980 Diagnose der NF aufgrund von CALF. Befund bei Nachuntersuchung: 11 2/12 Jahre altes, aufgeschlossenes Mädchen. Am Körper multiple CALF, am Rücken, paravertebral, 5 DM-Stück-große teigige Erhabenheit der Haut mit Hypertrichosis. Gangunsicherheit bei fehlender Augenkontrolle, Schwierigkeiten mit fein- und grobmotorischer Koordination.

Pat. 37: V. W., geb. am 04.09.1975, weiblich

Vater hat NF in Form von CALF und Neurofibromen der Haut und des Magens. Hyperemesis während der ersten 5 SSM, Geburt durch Vakuumextraktion in der 39. SSW. Im Alter von 6 Monaten Diagnose der NF aufgrund von CALF. Zwischen 1978 und 1980 rezidivierende Harnwegsinfekte, bei Zystoskopie zeigt sich Meatusstenose der Urethra; Meatotomie. Wegen starker Verzögerung der sprachlichen Entwicklung vorübergehende logopädische Behandlung.

Befund bei Nachuntersuchung: 7 7/12 Jahre altes Mädchen mit 5 CALF und je einem pflaumengroßen, weichen Neurofibrom an der linken Schläfe und am Hinterkopf. Fußinnenrotation, unsicherer Einbeinstand, Schwierigkeiten mit der grob- und feinmotorischen Koordination; ungeschmeidige Bewegungen. Lispeln. Psychomotorische Retardierung.

Pat. 38: L. W., geb. am 09.03.1980, weiblich

Vater hat NF (Schwester von Pat. 37). Spontane Geburt in der 39. SSW. Im Alter von 4 Monaten Diagnose der NF aufgrund von CALF und kutanen Neurofibromen. Wegen auffallender sprachlicher Entwicklungsverzögerung vorübergehende logopädische Behandlung Anfang 1983.

Befund bei Nachuntersuchung: 3 Jahre altes, sehr lebhaftes Mädchen. Multiple CALF, am Rücken beginnende, linsengroße Neurofibrome, am linken Handballen eine 4x 2 cm große, nicht verschiebbliche, derbe, druckdolente Geschwulst. Fußinnenrotation, ungelenkte Bewegungen. Im Denver-Entwicklungstest vor allem Rückstand im sprachlichen Bereich.

Pat. 39: S. K., geb. am 30.03.1981, weiblich

Mutter hat NF in Form von Hauterscheinungen, Epilepsie (und Hirntumor?). Schwangerschaft durch Hepatitis und Ödeme kompliziert, Geburt durch Sektio in der 39. SSW als zweiter Zwilling. Ende 1981 Diagnose der NF aufgrund von CALF, Zwillingsbruder hat keine NF; stato- und psychomotorische Retardierung. Befund bei Nachuntersuchung: 2 3/12 Jahre altes Mädchen. Multiple CALF. Im Denver-Entwicklungstest Rückstand im sprachlichen Bereich, psychomotorisch etwas labil. Bewegungen sehr ungelenk, häufig schlecht abgemessen.

Pat. 40: M. A., geb. am 06.07.1977, weiblich

Neg. FG. Geburt durch Sektio in der 39. SSW. 1979 Diagnose der NF aufgrund von CALF; Adenotomie; rezidivierende Salmonellenenteritiden; Otitis media.

Befund bei Nachuntersuchung: 5 8/12 Jahre altes Mädchen.

Multiple CALF; klagt über Obstipation seit einem Monat.

2. Diagnostische Kriterien, Alter, Geschlecht

Bei allen 40 Patienten konnte die Diagnose Morbus Recklinghausen bestätigt werden.

CALFu. 'Ax. Freckl.'	■	1 (2,5 %)
CALFu. charakt. Manif.	■	2 (5,0 %)
CALF allein	■	2 (5,0 %)
CALFu. Familiarität	■	7 (17,5 %)
CALFu. Neurofibrome	■	14 (35,0 %)
positive Biopsie	■	14 (35,0 %)

Abb. 22: Kriterien, die bei 40 Patienten zur Bestätigung der Diagnose M. Recklinghausen führten.

Das Alter bei erster Diagnosestellung war im Durchschnitt $4 \frac{1}{12}$ Jahre, wobei die jüngste Patientin 4 Tage, die älteste Patientin $11 \frac{2}{12}$ Jahre alt war, (Vgl. Abb. 23 S. 53).

In 50 % waren es weibliche, in 50 % männliche Patienten. Unter den 20 Patientinnen befanden sich zwei Schwesternpaare.

Die Nationalität war 33 mal deutsch, je 2 mal italienisch, griechisch und türkisch und 1 mal belgisch.

Die zur Aufnahme in die Mainzer Universitäts-Kinderklinik führenden Ursachen lassen sich folgendermaßen einteilen:

	pos. FG	neg. FG	Total
1) Nicht mit NF zusammenhängend	5	2	7
2) Mit NF zusammenhängend, zunächst aber nicht als solche erkannt	7	11	18
3) Mit NF zusammenhängend, als solche erkannt	8	7	15
			40

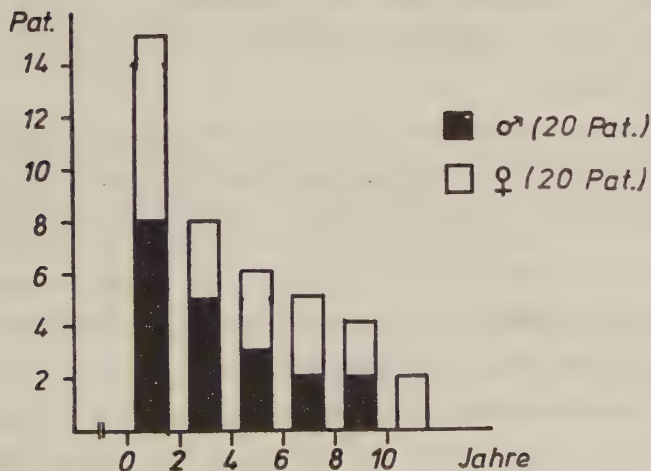


Abb. 23: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung der NF von 40 Patienten

3. Familienanamnesen

In 20 Familien bestanden Hinweise auf Erkrankung eines Elternteils an NF (Vgl. Tab. 1)

Tab. 1: Familiariät der NF bei 20 Patienten

Betroffener	Pat.	Pat.	Total
Mutter	6	7	13
Vater	2	4	6
unbekannt		1	1
			20

Aus der in 31 Fällen erhobenen Familienanamnese ist hervorzuheben, daß zwei⁺) ebenfalls an NF erkrankte Mütter (der Pat. 22, 33 und 36) infolge eines Mamma-Carcinoms im Alter von 33 und 48 Jahren starben. Bei einem NF-kranken Vater erfolgte der Tod im 53. Lebensjahr durch Darmverschluß (obstruierende Neurofibrome)

Von zwei weiteren, jedoch nicht an NF erkrankten Müttern starb eine im Alter von 44 Jahren an einem Bronchial-Carcinom, die andere im Alter von 56 Jahren an einem Magen-Carcinom.

Eine genetische Beratung der Eltern vor Geburt der Kinder war nicht erfolgt, in 4 Fällen wurde sie nachträglich, auf Anraten der Ärzte, unternommen.

Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt der Patienten war 26,2 (19-41) Jahre, das der Väter 31,1 (19-51) Jahre.

⁺) Pat. 22 und Pat. 36 haben die gleiche Mutter!

Tab. 2: Kinderzahl der Familien und Stellung der Patienten in der Geburtsfolge

Zahl der Kinder Stellung der Pat.	1	2		3			4
	EG	EG	ZG	EG	ZG	DG	DG
Anzahl	14	7	7	0	7	4	1
Total	14	14		11			1

Erklärungen zu Tab. 2: EG = Erstgeborener
ZG = Zweitgeborener
DG = Drittgeborener

In 25 Familien waren die Patienten die Letztgeborenen.
9 Eltern gaben an, nach der Geburt ihres kranken Kindes wegen des Risikos und der Belastung bewußt auf weitere Kinder verzichtet zu haben.

Fünf Mütter hatten zuvor Kinder durch Fehl- oder Frühgeburten verloren.

Bei 3 Geschwisterkindern im Alter von 6 und 10 Jahren in Familien mit NF konnten 2 bis 4 CALF gefunden werden. Die Kinder wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Bis auf 1 Geschwisterkind, welches stark geistig behindert war, fielen keine Besonderheiten bei den Geschwistern auf.

In der folgenden Abbildung sind zwei Stammbäume dargestellt.

Abb. 24: Zwei beispielhafte Stammbäume

Abb. 24 a): Betr. Pat. Nr. 8³⁾

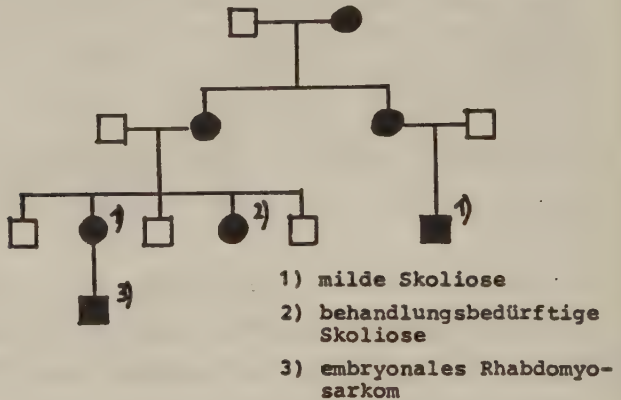
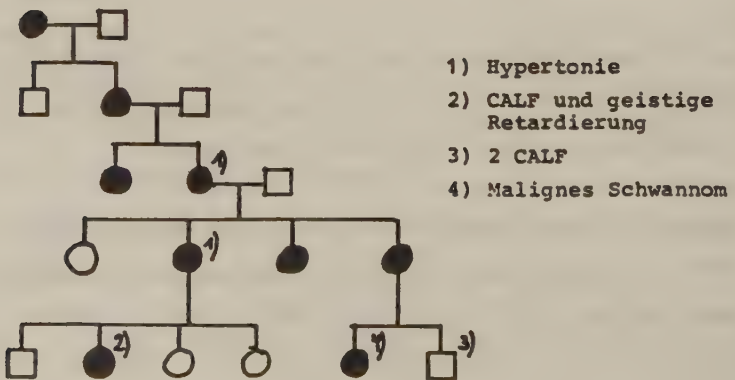


Abb. 24 b): Betr. Pat. Nr. 7⁴⁾



Erklärungen: ○ weiblich □ männlich
● Merkmalsträger

Die Berufszugehörigkeit der Väter oder alleinstehender Mütter ist nachfolgend dargestellt:

Tab. 3: Berufszugehörigkeit von 40 Eltern

1	Ungelernte Arbeiter	6
2	Facharbeiter, Landwirte, Handwerker, mittlere Angestellte	30
3	Führungskräfte (z.B. Lehrer, Hoch- schulprofessor, Amtsrat)	4

4. Patientenanamnesen

Über eine verzögerte motorische Entwicklung im Kleinkindesalter berichteten die Eltern von 15 Patienten (37,5 %). Eine sprachliche Entwicklungsverzögerung wurde ebenfalls für 15 Kinder (37,5 %) angegeben.

Fünf der zehn Kinder im Alter zwischen 3 und 6 Jahren gingen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung regelmäßig in den Kindergarten.

Die Mehrzahl der Schulkinder besuchte Grund- und Hauptschule.

Tab. 4: Schulbesuch bei 18 Patienten zur Zeit der Nachuntersuchung

Grundschule	6 (33,3 %)
Hauptschule	7 (38,9 %)
Gymnasium	2
Sonderschule	2
kein Schulbesuch wegen Imbezilität	1

Eine Einschulung mit 7 Jahren erfolgte bei 13 Kindern entweder aufgrund eines unzureichenden Schuleingangstests, der im Kindergarten durchgeführt worden war, oder wegen Zurückstellung nach bereits erfolgter Einschulung mit 6 Jahren. Die Leistungen wurden hauptsächlich als mittelmäßig beurteilt.

Einen Abschluß hatten bereits 5 Patienten erzielt, wonach einer arbeitslos war, drei sich in Ausbildung für handwerkliche Berufe bzw. Verkäufer befanden und eine ein Studium aufgenommen hatte. Zuvor war von Dreien die Hauptschule und von je Einer die Realschule und das Gymnasium besucht worden.

Tab. 5: Leistungen von 22 Schülern (bei Schulabgängern retrospektiv)

Einschulung mit 7 Jahren	13 (56,6 %)
Klassenwiederholung	4 (17,4 %)
"gut bis sehr gut"	2 (9,1 %)
"mittelmäßig"	13 (59,1 %)
"mit Schwierigkeiten verbunden"	7 (31,8 %)

Bei der Auswertung des Fragenkataloges bezüglich der psychomotorischen, kognitiven und sozialen Entwicklung (vgl. S. 6-7) zeigte sich darüberhinaus, daß häufige Probleme der Patienten in Konzentrationsschwierigkeiten, mangelnder Ausdauer und "wenig Selbstbewußtsein" lagen.

Von 18 Eltern wurde die Erziehung als schwierig angegeben.

Zur nachfolgenden Tabelle (Tab. 6), die diese Befunde darstellt, ist zu bemerken, daß nur bei einigen der nicht nachuntersuchten Kinder Angaben bezüglich der interessierenden Punkte in den Krankenunterlagen zu finden waren. Darüberhinaus war es nicht immer sinnvoll, alle Fragen zu stellen, da die zu beurteilenden Kriterien teilweise ein Mindestalter voraussetzten. So erklären sich die oft unterschiedlich großen Befragungsgruppen (n Kinder), auf die jeweils bei den Prozentangaben Bezug genommen wurde.

Tab. 6: Weitere anamnestische Angaben bei n befragten Kindern

	befragt	posit. Angaben
Konzentrationsschwierigkeiten	33	20 (60,6 %)
mangelnde Ausdauer	33	18 (54,5 %)
nervöses, unruhiges Verhalten	37	11 (29,7 %)
schwierige Selbstbeschäftigung	33	17 (51,5 %)
Trennungsschwierigkeiten	30	10 (33,3 %)
mangelnde Selbstständigkeit	30	11 (36,7 %)
Wenig Selbstbewußtsein	30	18 (60,0 %)
schwieriges Gruppenverhalten	30	11 (36,7 %)
schwierige Erziehung	30	18 (60,0 %)
Daumenlutschen nach dem 4. LJ	33	4
Enuresis nach dem 4. LJ	33	2
Schmerzangabe, vermutlich als "Druckmittel"	33	5 (15,2 %)

Unter einer Andersartigkeit im Aussehen, bedingt durch Haar-
ausfall, Gesichtstumoren oder Skelettdeformitäten, litten
meist erst die Schulkinder, vor allem jedoch Jugendliche
älter als 13 Jahre.

Tab. 7: Auswirkung einer Andersartigkeit im Aussehen; Selbst-
beurteilung der Patienten unterschiedlichen Alters

Alter (in Jahren)	0-6	7-13	> 13	Total
Pat. mit "verändertem Aussehen"	5	8	9	22 (100 %)
"Leiden unter Aussehen"	1	4	5	10 (45,5 %)
"Leiden jetzt nicht mehr"	0	2	4	6 (27,3 %)
"Isolation wegen Aussehen"	0	0	3	3 (13,6 %)

Krankheitsbedingt mußten von 37 Patienten sechs mehr als 6
mal, vierzehn 3 bis 6 mal und siebzehn weniger als 3 mal
stationär aufgenommen werden. In ständiger ambulanter Be-
treuung befanden sich 25 von 36 Patienten.

"Gut informiert" über die verschiedenen Manifestations-
formen des M. Recklinghausen waren 16 von 32 Eltern (50 %),
über Teilinformationen verfügten 8 Eltern (25 %), während
die verbleibenden 8 Eltern überhaupt keine Vorstellung vom
Krankheitsbild hatten.

Eine Verharmlosung der möglichen Komplikationen wurde bei
6 (18,8 %), ein "Nicht-wahrhaben-wollen" bei 4 (12,5 %)
Elternpaaren beobachtet.

"Angst" bezüglich der weiteren Entwicklung wurde 6 mal (18,8 %) angegeben, von "Sorge" wurde 11 mal (34,4 %) gesprochen.

Eine durch Schonung und Überbehütung charakterisierte Erziehungshaltung stellte sich 4 mal dar.

5. Klinische Befunde

CALF waren bei 30 von 38 Patienten (79,0 %) von Geburt an vorhanden, 7 (18,4 %) entwickelten sie im Laufe des 1. Lebensjahres und 1 (2,6 %) wies überhaupt keine auf. Die Verteilung zeigte keinen direkten Zusammenhang mit dem Alter, junge Schulkinder wiesen durchaus bereits eine größere Anzahl von CALF auf.

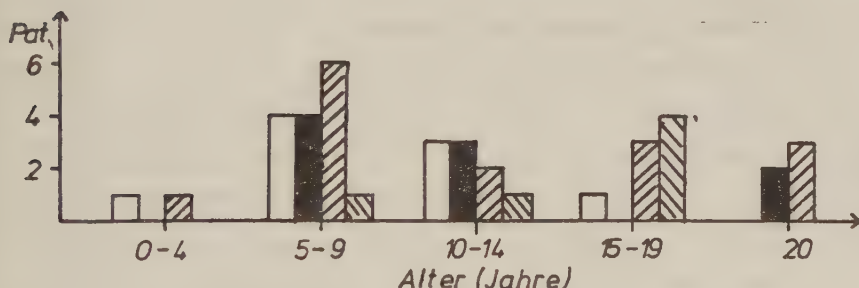


Abb. 25: Anzahl der CALF $> 0,5$ bzw. $> 1,5$ cm in Abhängigkeit vom Alter bei 39 Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

0-4
 5-9
 10-14
 ≥ 15 Jahre

Die Mehrzahl der Patienten zeigte darüberhinaus weitere kutane Veränderungen, vor allem in Form des 'axillary freckling' und knötchenförmiger Neurofibrome.

Tab. 8: Hautveränderungen bei n auf das jeweilige Merkmal hin untersuchten Patienten

	untersucht (n)	posit.Befunde
'axillary freckling'	32	28 (87,5 %)
'Knötchen'	38	21 (55,3 %)
kutane plexiforme Neurofibrome	33	7 (21,2 %)
Hypertrichosis	33	7 (21,2 %)
Hämangiom	33	2 (6,1 %)
Lappenelephantiasis	33	1 (3,0 %)

Die Beurteilung von Kopfumfang, Körpergröße und Körpergewicht im Vergleich zu den für jedes Alter ermittelten Standardwerten erfolgte nach NELLHAUS (98) und TANNER und WHITEHOUS (158).

Bezüglich Größe und Gewicht zeigten Mädchen eher keine Auffälligkeiten, während bei Jungen eine Verschiebung zu niedrigeren bzw. unterdurchschnittlichen Werten deutlich scheint. Die Kopfumfangsgrößen lagen im oberen Normbereich, zum Teil darüber. (Vgl. Abb. 26 bis Abb. 28, S.66 - 68)

Eine statistische Analyse war aufgrund der Altersverteilung

bei der gegebenen Fallzahl nicht möglich.

Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich, daß nicht nur Kinder mit bekannten zentralen Manifestationen, sondern auch die anderen auffallende Koordinationsschwierigkeiten hatten.

Tab. 9: Neurologische Untersuchung bei 35 Kindern mit NF
Gruppe 1: mit intrakraniellen Tumoren und/oder Hydrozephalus
Gruppe 2: Übrige

	Gruppe 1 (n=11)	Gruppe 2 (n=24)	Gesamt (n=35)
Auffällig gestörte Feinmotorik	8	9	17 (48,6%)
Auffällig gestörte Grobmotorik	7	10	17 (48,6%)
Gangunsicherheit	8	10	18 (51,4%)
Standunsicherheit	3	4	7 (20,0%)

Der Mann-Zeichen-Test wurde 19 mal durchgeführt. Der durchschnittliche MZQ (normalerweise 1,0) war 0,92;
drei Kinder zeigten Leistungen außerhalb der Toleranzgrenze (unter 0,75).

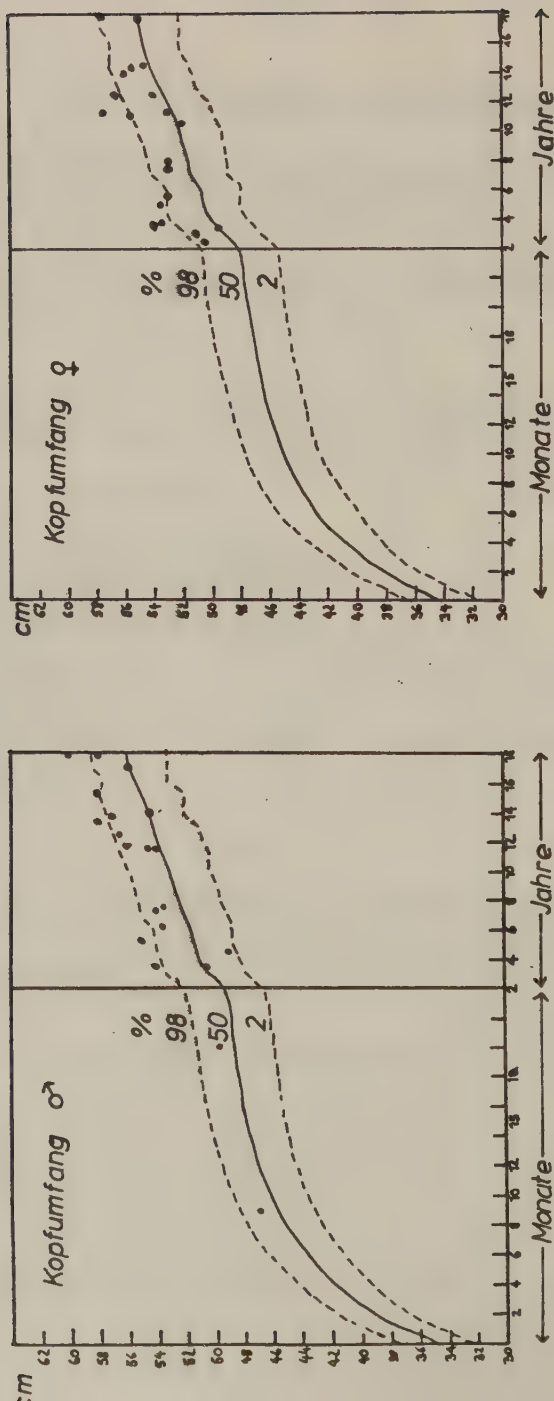


Abb. 26: Kopfumfangswerte von 20 Jungen und 20 Mädchen mit NF
Die Werte liegen für 13 Patienten (32,5 %) auf oder über
der 98-er Perzentile.

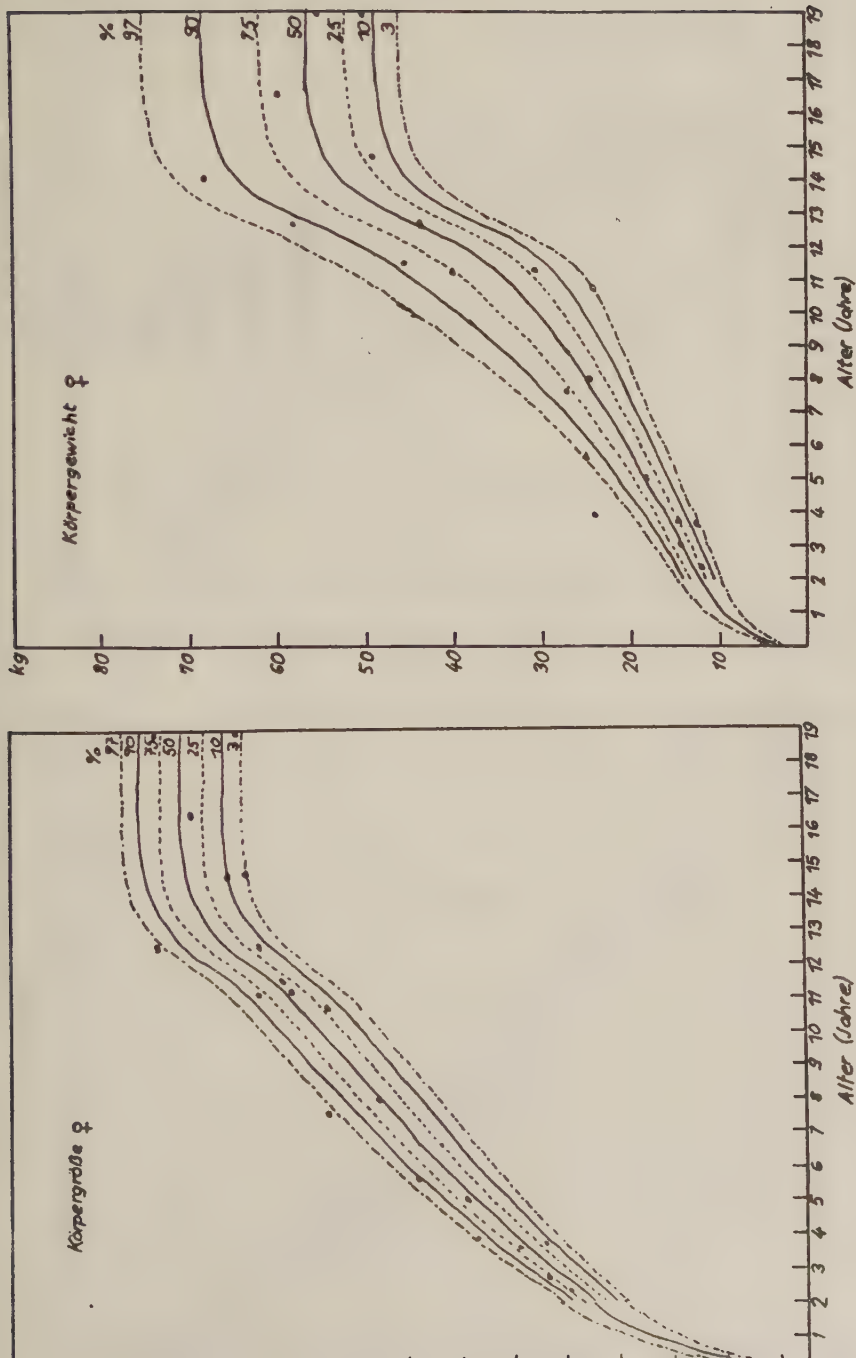


Abb. 27: Körpergröße und Gewicht bei 20 Mädchen mit NF;

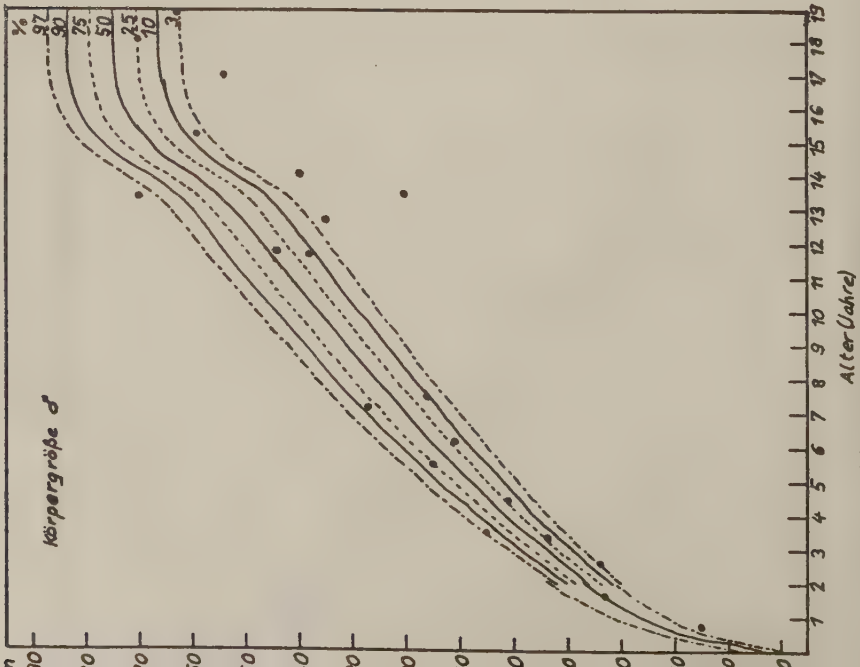
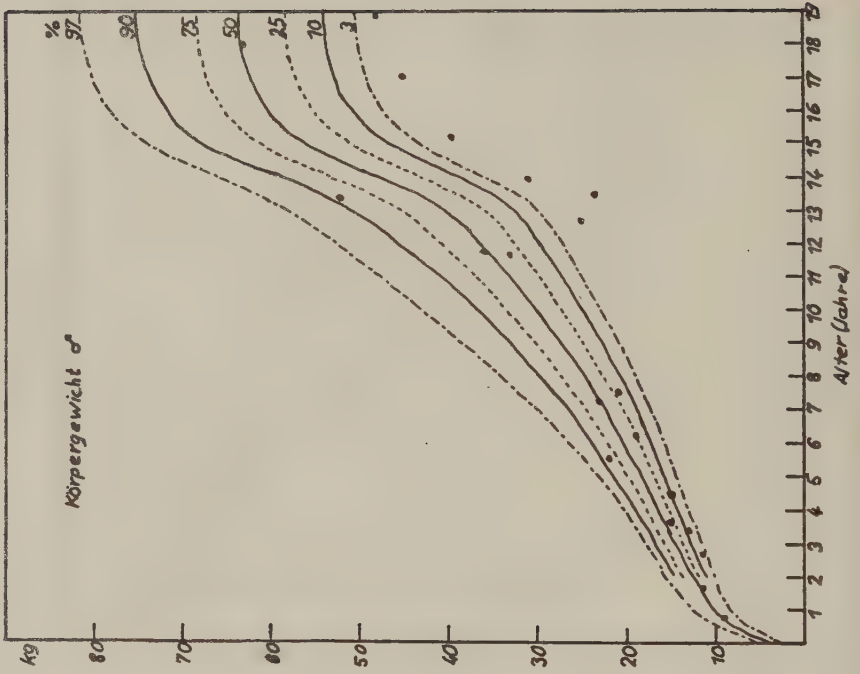


Abb. 28: Körpergröße und Gewicht bei 20 Jungen mit NF; unterhalb der 3-er Perzentile

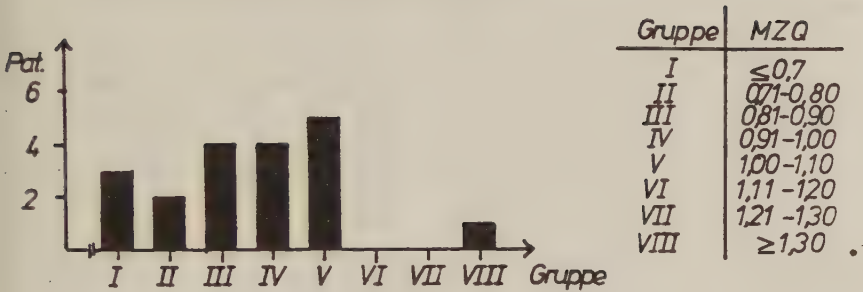


Abb. 29: Mann-Zeichen-Quotient von 19 Kindern mit NF

Bei 24 Patienten lagen Befunde von EEG-Untersuchungen vor;
16 mal waren Veränderungen beobachtbar.

Tab. 10: EEG-Befund bei 24 untersuchten Patienten mit NF

unauffällig	8
insgesamt dysrhythmisch mit gesteigerter Erregbarkeit	8
insgesamt dysrhythmisch, zu langsam	3
dysrhythmisch ohne Allgemeinveränderung	4
"spannungsreich"	1

Bei 7 Patienten war ein Hirntumor diagnostiziert worden. Die folgende Tabelle stellt das jeweilige Alter bei Diagnose (bei allen Patienten unter 10 Jahren), die Erstsymptome, Lokalisation der Tumoren, Therapie und Verlauf zum besseren Vergleich der Patienten gegenüber.

Tab. 11: Patienten mit Hirntumoren bei NF (Diagnose, Therapie und Verlauf), geordnet nach Alter bei Diagnose

Pat. Nr.	Alter b. Diagn.	Geschl.	FG	Erstsymptom	Lokalisat./ Histologie	Therapie	Verlauf
1	11/12	w	-	Strabism. div. dex. Potrus bulbi	Glom d. re. N. opticus	Exstirpation	Tu-Wachst.: re + li N. opticus, Chiasma, Tract. optici rezidivfrei
2	10/12	w	-	Strabism. conv. dexter	Glom d. re. N. opticus	Exstirpation	rezidivfrei
3	3/12	m	+	symptomfrei	suprasell. RF (Histol. unbek.)	keine	keine Größenzunahme
5	1/12	w	-	Protrusio bulbi links	Glom d. li. N. opticus	Exstirpation Radiother. (?)	Rezidiv d. li. N. opticus? Befall d. re. N. opticus?
6	9/12	m	-	Hirndrucksympt.	suprasell. RF (Histol. unbek.)	Radiotherapie	Wachstumsstillstand
7	6/12	w	+	bei Diagnos. sympt. frei, Visusversch. Kopfschmerzen	Glom des Chiasma, re + li, N. opticus	Radiotherapie	rezidivfrei
9	2/12	m	-	Hirndrucksympt. Ataxie	pilozyt. Kleinhirnstrozytom	Exstirpation	rezidivfrei

Abnahme der Sehschärfe stellte sich nicht nur bei Patienten mit Hirntumoren als Problem dar; von den Patienten ohne Hirntumor hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung einer eine rechtsseitige, vier eine beidseitige und fünf eine linksseitige Visusminderung unterschiedlicher Ausprägung.

Tab. 12: Ein- oder beidseitige Visusminderung bei 16 Kindern mit NF, getrennt nach Kindern mit und ohne intrakranieller Raumforderung

	Kinder mit Hirn-Tu (n = 6)	Übrige (n = 10)
Visus re: 0,0 - 0,4	5	4
0,5 - 0,9	1	2
Visus li: 0,0 - 0,4	4	2
0,5 - 0,9	2	7
Visusminderung nur re:	-	1
nur li:	-	5
beids.	6	4

Extrakranielle maligne Tumoren hatten sich bei 3 Patienten entwickelt. Da bei einem Kind (Pat. Nr. 8) zusätzlich ein Hirntumor bestand, hatten insgesamt 9 von 40 Patienten (22,5 %) ZNS-Tumoren oder extrakranielle maligne Neubildungen.

Tab. 13: Extrakranielle Malignome bei 3/40 Kindern (7,5 %)

Rhabdomyosarkom	1
Malignes Schwannom	1
Neurofibrosarkom	1

Außer kleineren peripheren Neurofibromen hatten 7 Kinder ausgedehntere Neurofibrome der Hirn- und Spinalnerven, die sich durch persistierende Schwellungen an Hals oder Wange bzw. durch Gangstörungen z. B. bemerkbar gemacht hatten.

Tab. 14: Klinisch wichtige Neurofibrome der Hirn-
 und Spinalnerven bei 7/40 Patienten (17,5 %)

Hals, wahrscheinlich N. vagus	1
N. hypoglossus und N. accessorius	1
N. facialis	2
N. ischiadicus	1
Spinalnervenzurzeln	2

Folgende, ähnlich von HUNT und PUGH 1961 beschriebene 'charakteristische' Skelettläsionen (72) wurden festgestellt:

Tab. 15: Charakteristische Skelettläsionen bei 35
röntgenologisch untersuchten Patienten mit
NF

1)	Schwere Skoliose und Kyphoskoliose	6 (17,1 %)
2)	Defekte der posterosuperioren Orbita- wand	
a)	Orbitavergrößerung	3 (8,5 %)
b)	partielle Keilbeinaplasie	4 (11,4 %)
c)	intraorbitale Neurofibrome	6 (17,1 %)
3)	Störungen des Knochenwachstums und elephantiasische Hypertrophie	1 (2,8 %)
4)	Kongenitale Tibiapseudarthrose	1 (2,8 %)
5)	Knochenarrosionen	2 (5,7 %)

Zusätzlich wurden eine Reihe 'uncharakteristischer' Ver-
änderungen (72) beobachtet.

Mehrere der hier einzeln aufgeführten Skelettanomalien
kamen häufig beim gleichen Patienten vor. Insgesamt fanden
sich bei 21 Patienten charakteristische und/oder uncharak-
teristische Skelettläsionen, sodaß sich - bei 35 unter-
suchten Patienten - eine Häufigkeit von 60,0 % ergibt.

Tab. 16: Uncharakteristische Skelettläsionen bei 35 Patienten mit NF

Milde Skoliose	9 (25,7 %)
Pectus carinatum	5 (14,3 %)
Pectus excavatum	1 (2,8 %)
Fußdeformitäten	3 (8,5 %)
Scapulae alatae	2 (5,7 %)
Spina bifida occulta	2 (5,7 %)
zystische Knochenherde	2 (5,7 %)

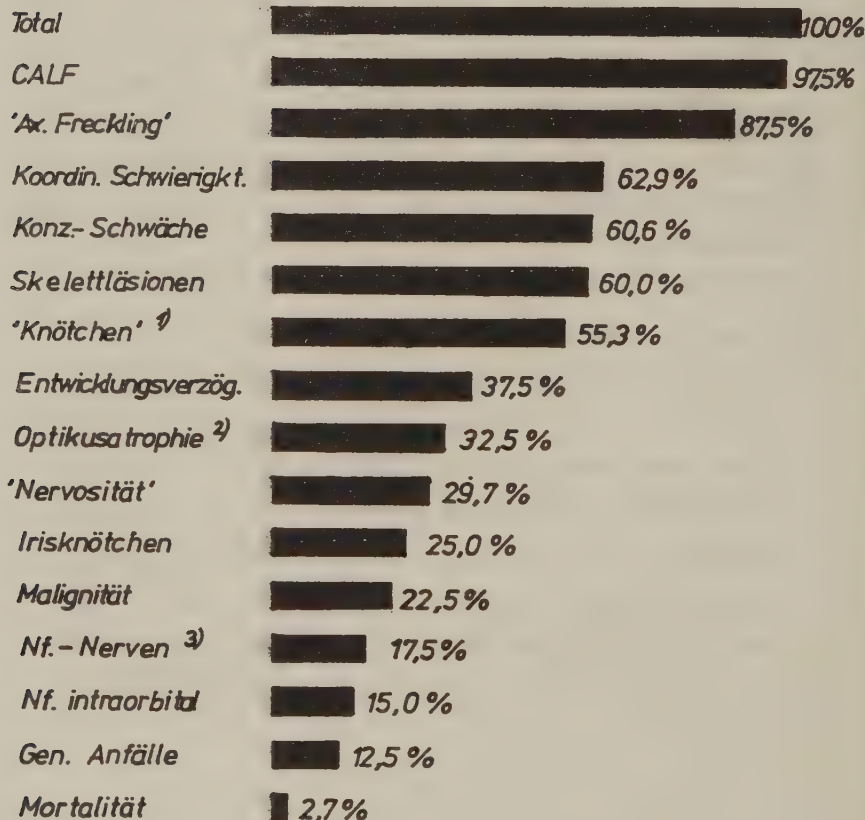
RICCARDI hält eine Einteilung der Patienten nach dem jeweiligen Schweregrad ihrer Manifestationen für sinnvoll, um so besser ihren Verlauf beurteilen und mögliche Einflüsse von NF-kranken Müttern auf den Schweregrad der Ausprägung der NF ihrer Kinder aufdecken zu können (115). Eine solche Einteilung der hier untersuchten Patienten zeigt keinen deutlichen Unterschied in der Verteilung der Schweregrade (Einteilung nach MILLER und HALL (84)) zwischen vererbten Formen von NF und Neumutationen.

Tab. 17: Verteilung des Schweregrades der Manifestationen von 40 Patienten mit NF in Abhängigkeit von der FG

	Grad 1 leicht	Grad 2 mild	Grad 3 mittel	Grad 4 schwer
väterlich NF		4	2	
mütterlich NF	1	4	3	5
betroffener Eltern- teil unbekannt				1
Familiarität insges.	1	8	5	6
Neumutationen	2	3	5	10

6. Befund-Übersicht

Abb. 30: Übersicht über die bei der Nachuntersuchung an 40 NF-Patienten erhobenen Befunde



1) 'Knötchen': kutane Neurofibrome

2) Uni- oder bilaterale Optikusatrophie

3) bezieht sich auf klinisch wichtige Neurofibrome der Hirn- und Spinalnerven.

Dem besseren Vergleich der eigenen Befunde mit vorangegangenen Untersuchungen von NF-Patienten in anderen Studien dient die folgende Tabelle, die jeweils die wichtigsten Ergebnisse gegenüberstellt:

Tab. 18: Befunde bei Patienten mit NF in verschiedenen pädiatrischen Krankenhäusern

	Houston, 1959 (23)	Münster, 1967 (38)	Philadelphia, 1970 (46)	Chicago, 1972 (55)	Graz, 1972 (135)	Mainz, 1977 (137)	Essen, 1977 (2)	Michigan, 1978 (62)	Mainz, 1983 (diese Studie)
Patienten	6	16	46	50	20	10	11	53	40
weibl.	2	7	24	18	10	7	5	25	20
männl.	4	9	22	32	10	3	6	28	20
Alter bei Diagn. (J)	5,8	7,8	12	7	4,1	7,2	8,3	15	4,1
Pos. FG	50%	37,5%	46,0%	46,0%	50,0%	20,0%	64,0%	64,0%	50,0%
CALF	100%	100%	89,0%	76,0%	100%	70,0%	?	?	97,5%
Malign. ¹⁾	17%	12,5%	21,7%	8,0%	5,0%	10,0%	73,0%	30,1%	22,5%
Skelett- läsionen	50%	19,0%	63,0%	34,0%	35,0%	40,0%	18,0%	54,7%	60,0%
EEG-Ver- änder. ²⁾	67%	25,0%	13,0%	18,0%	10,0%	20,0%	18,0%	?	(40,0%)
Optikus- gliom	17%	12,5%	8,7%	6,0%	-	-	18,0%	?	10,0%
Akusti- kusneur.	-	-	-	-	-	-	9,0%	1,9%	-
Retard. ³⁾	83%	25,0%	24,0%	16,0%	40,0%	?	?	?	37,5%
Vaskul. Veränder.	-	12,5%	9,0%	-	5,0%	-	-	3,8%	2,5%
Endokr. Manifest.	-	12,5%	2,2%	-	5,0%	-	36,0%	9,4%	-

1) Intra- und extrakranielle Malignität

2) Allgemeine EEG - Veränderungen und zerebrale Anfälle

3) Geistige und /oder körperliche Retardierung

IV. DISKUSSION

Die eigenen Ergebnisse bestätigen in weiten Teilen die Ergebnisse anderer Autoren (2, 23, 38, 46, 55, 62, 135, 137). Ungewöhnliche Befunde mancher Autoren sind oft nicht repräsentativ, weil sie in Spezialkliniken mit einem selektionierten Krankengut erhoben wurden (2, 23, 137). Auch Unterschiede in der Dokumentation können Abweichungen bedingen.

Das eigene Patientenkollektiv zeigt die Heterogenität der NF, die vom beschwerdefreien und nicht behandlungsbedürftigen Patienten bis zum speziell zu behandelnden, mehrfach betroffenen Kind reicht, und bedingt ein großes Spektrum der möglichen Manifestationsformen dieser Erkrankung.

Dokumentationslücken in der vorliegenden Arbeit sind durch den retrospektiven Charakter erklärt, schränken die Aussagen insgesamt aber kaum ein.

Zur Abgrenzung der NF konnte 1956 CROWE im Rahmen seiner Studie an 203 NF-Patienten zeigen, daß 75 % mehr als 6 CALF mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm haben (31); WHITEHOUSE fand 1966 in einer entsprechenden Untersuchung von 365 Kindern unter 5 Jahren, daß zwar viele gesunde Kinder einen CALF, nur 0,75 % jedoch mehr als zwei haben und fünf oder mehr pathognomisch für eine neuroektodermale Dysplasie waren (155). In diesem Sinne wurde bei 97,5 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung als DIAGNOSTISCHES KRITERIUM das Vorhandensein von 5 bzw. 6 CALF als ausreichend angesehen.

Der empirische Charakter dieser Definition wurde beachtet.

Schwierig ist die Einschätzung von Personen mit 3 oder 4 CALF: der elektronenmikroskopische Nachweis von Makromelanosomen in CALF bei NF-Patienten hat sich für die Diagnostik als nicht spezifisch genug herausgestellt (48, 123).

Wie auch von HÜTHER (64) und WHITEHOUSE (155) beschrieben, waren die CALF bei 81 % der Kinder von Geburt an vorhanden, die verbleibenden 19 % entwickelten sie im Laufe des 1. Lebensjahres. Sie fanden sich vor allem am Stamm und an den Extremitäten; die zahlen- und größenmäßige Zunahme mit dem Alter steht ebenfalls im Einklang mit anderen Beobachtungen (31, 62, 64, 155).

Während CALF jedoch auch bei anderen Krankheiten auftreten (1, 120, 156) wird 'axillary freckling' von FITZPATRICK (48) als charakteristisch für NF angesehen. Obwohl CROWE diese Art von Hyperpigmentierung nur bei 21,6 % seiner Patienten beobachten konnte (30), wurden sie bei 87,5 % der hier untersuchten eigenen Patienten gefunden.

Iris-Hamartome (Lisch-Knötchen) wurden von RUBENSTEIN (110) und von RICCARDI (103) in 93 % bzw. 94 % pubertärer oder postpubertärer Patienten gefunden, ihre Bedeutung zur Diagnosefindung wird von FITZPATRICK (48) jedoch in Frage gestellt. In der vorliegenden Untersuchung wurden sie nur bei 25 % der Patienten beobachtet.

Die Feststellung kutaner Neurofibrome, bei 55 % der untersuchten Kinder, machten auch andere Autoren im Bereich

zwischen 30 % (135) und 90 % (55). Unter Umständen sind die Schwankungen durch unterschiedliche Altersverteilung in den Kollektiven zu erklären, denn das Hauptmanifestationsalter für kutane Neurofibrome wird in der Pubertät und frühen Adoleszenz gesehen (64). Durch Diagnose der Neurofibrom-Frühsformen, von violettfarbenen Hauteindellungen (65), kann es ebenfalls zu Verschiebungen im Manifestationsalter kommen.

Wie auch von einigen NF-Müttern berichtet, scheinen Schwangerschaften einen wachstumsstimulierenden Einfluß auf Neurofibrome auszuüben, der allerdings nach Beendigung der Schwangerschaft wieder abklingt (67, 103).

Der Einfluß einer sympathischen Denervation auf kutane Neurofibrome im Sinne einer Wachstumsverlangsamung muß noch überprüft werden (111, 112).

Problematisch ist die Einordnung von Patienten mit solitären, histologisch nachgewiesenen Neurofibromen, die keine CALF aufweisen. GRIFFITH (55) hat diese Patienten, im Gegensatz zu FIENMAN (46), nicht in seine Studie aufgenommen. Beim Patienten Nr. 15 erschien es angebracht - auch aufgrund der charakteristischen Skelettmanifestationen (65) - von einer NF zu sprechen, die als 'segmentale Form' angesehen werden kann.⁺) Diese Überlegung stützt die These einer der NF zugrundeliegenden somatischen Mutation, sodaß ein Mosaiktyp

⁺) Weitere Patienten der Universitäts-Kinderklinik Mainz mit isolierten Neurofibromen wurden in der hier vorgelegten Arbeit aber nicht berücksichtigt.

vorliegt und der Phänotyp durch das Verhältnis von mutierten und nicht-mutierten Zellen an jedem Ort bestimmt wird (73). Dem steht die 'Zwei-Schlag-Theorie' von KNUDSON (73) gegenüber.

Zukünftige Möglichkeiten zur Frühdiagnose der NF erhofft man sich mit Hilfe computergestützter Dermatoglyphenanalysen (157) und monoklonaler Antikörper (70).

Das im eigenen Patientenkollektiv ermittelte Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der NF von 4,1 Jahren läßt sich nicht ohne weiteres mit den Angaben aus anderen pädiatrischen Patientenkollektiven vergleichen (Tab. 18, S. 78). Während bei den anderen Untersuchungen das Alter bei Diagnosestellung im Krankenhaus als Maßstab angegeben wurde (2, 23, etc.), berücksichtigen die eigenen Erhebungen auch die bereits vor Klinikeinweisung richtig gestellten Diagnosen. Daraus erklären sich die relativ frühen Erstdiagnosezeitpunkte.

Bei allen Autoren wird jedoch deutlich, daß es schon früh zu vielfachen Komplikationen im Rahmen der NF kommen kann.

RICCARDI beschreibt einen ersten Altersgipfel für schwerwiegendere Manifestationen vor dem 10. Lebensjahr; ein zweiter liegt zwischen dem 37. und dem 53. Lebensjahr (103). Letzterer muß jedoch, den Beobachtungen von BRASFIELD und DAS GUPTA zufolge, noch früher angesetzt werden (19).

Während das Alter bei Erstdiagnose keinen Einfluß auf Art und Schweregrad der Knochenbeteiligung zu haben scheint, ist ein häufigeres und verfrühtes Auftreten von Malignen Schwannomen bei mit NF-Stigmata geborenen Patienten gesehen worden (19).

Eine besondere GESCHLECHTsdisposition wurde nicht beobachtet, wird heute auch in der Literatur verneint (62, 103, 150).

GENETIK UND INZIDENZ: Aus dem vorliegenden Patientenkollektiv läßt sich keine Inzidenz berechnen. Nach Angaben der Literatur entfällt eine NF-Erkrankung auf 2500 bis 3300 Lebendgeborene (19, 31, 64, 150).

Die in 50 % bestätigte Familiarität weicht nicht ab von den Beobachtungen anderer Autoren, die zwischen 20 % und 64 % (21, 62, 137) liegen. Die Stammbäume in Abb. 24 veranschaulichen den autosomal-dominanten Mendel' Erbgang mit hoher Penetranz (95 % nach CROWE, 100 % nach CAREY (21,31)), jedoch unterschiedlicher Expressivität (21, 31).

Die errechnete Mutationsrate für einen einzigen Gen-Locus liegt im Bereich von 1 : 50000 (69).

Eine Gen-Kopplung konnte nicht festgestellt werden (129).

Die Beobachtung von MILLER und HALL (84), daß Kinder NF-kran-
ker Mütter signifikant früher und schwerer erkranken, konnte hier nicht mit Beweiskraft nachvollzogen werden. Jedoch bestand eine mütterliche NF bei beiden Knaben mit früh aufgetretenem Rhabdomyosarkom.

Auch CAREY konnte im Rahmen seiner Untersuchung von 60 NF-Familien, die seine Klinik für Genetik aufgesucht hatten, keine auffallenden Einflüsse mütterlicher NF beobachten (21). Besonders wertvoll sind seine Ergebnisse im Hinblick auf eine durchzuführende genetische Beratung, da sich sein Patienten-

kollektiv nicht aus hospitalisierten Patienten zusammensetzte und so die Verteilung der Schweregrade der Manifestationen verändert war: zum Grad 1 zählten 35,9 %, zum Grad 2: 32,1 %, zum Grad 3: 18,3 % und zum Grad 4: 13,7 % (eigene Ergebnisse im Vergleich: Grad 1: 7,5 %, Grad 2: 27,5 %, Grad 3: 25 %, Grad 4: 40 %, vgl. Tab. 17). Die besondere Problematik einer genetischen Beratung wird deutlich, wenn man bedenkt, daß die Neurofibromatose bei mindestens 70 % der Betroffenen zunächst milde verläuft. Demgegenüber steht eine durch Komplikationen der NF bedingte Mortalitätsrate von 37 % im weiteren Krankheitsverlauf (19). Auch von den eigenen Patienten ist einer gestorben (Patient Nr. 9), wobei das Schicksal weiterer, schwer betroffener Kinder (Patienten Nr. 19 und 20) unbekannt ist. Allgemein ist deswegen dringend nötig, bei jungen Paaren, deren einer oder gar beide Partner an Neurofibromatose erkrankt sind, eine genetische Beratung durchzuführen, wenn Kinderwunsch besteht. Sie sollten über die Breite der möglichen klinischen Manifestationen informiert sein.

Bei allen NF-Individuen konnte CROWE im Vergleich zur übrigen Bevölkerung eine auf 41,3 % beim Mann und auf 74,8 % bei der Frau verminderte Fruchtbarkeit feststellen (31). 9 Elternpaare der vorliegenden Studie verzichteten bewußt auf weitere Kinder.

Eine andere Ursache verminderter Kinderzahlen bei NF-Patienten mag in einem überdurchschnittlich häufigen Ledigbleiben NF-Kranker liegen, was auf die verschiedenartigen Behinderungen und Entstellungen zurückführbar wäre.

Die stärkere Betroffenheit des weiblichen Geschlechts deutet sich auch in den eigenen NF-Familien an: es kamen 13 Fälle mütterlicher und nur 6 Fälle väterlicher Neurofibromatose vor.

Eine SPRACHLICHE oder MOTORISCHE ENTWICKLUNGSVERZÖGERUNG konnte jeweils bei 37,5 % der Kinder dieser Untersuchung beobachtet werden, ein Kriterium, dem viele andere Autoren bislang wenig Beachtung schenkten. STÖGMANN (135) erwähnte allerdings einen Patienten (5 %) mit statomotorischer und 3 Patienten (15 %) mit psychomotorischer Retardierung, FIENMAN (46) beobachtete bei 8 Patienten (17,4 %) eine verzögerte sprachliche und motorische Entwicklung und CROWE (31) bei 6 % eine somatische Retardierung.

HÜTHER (64) konnte in der Literatur zwar Einschätzungen bis zu 50 % GEISTIGER RETARDIERUNG finden, im Allgemeinen liegen diese jedoch zwischen 10 % (16, 55) und 25 % (38). Fälle der Idiotie (16, 23) werden als Ausnahme angesehen. Der durchschnittliche IQ der NF-Patienten ist dagegen im unteren Grenzwertbereich anzusiedeln (16, 19, 31).

In Kombination mit hyperaktivem, nervösem Verhalten und Konzentrationsschwierigkeiten ergeben sich schulische Probleme (20, 25, 31, 46, 150). Auch sozioökonomische Bedingungen müssen in Betracht gezogen werden (31). In diesem Zusammenhang ist STEINHAUSEN'S Beobachtung interessant, daß Körperbehinderte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in allen

Teilbereichen eines differentiellen Intelligenztestes niedrigere Leistungen erbrachten. Er macht dafür einen Mangel an Anregungen und niedrigere Erwartungen schon vom Kindergartenalter an verantwortlich (131, 134).

Die Ursache der geistigen Retardierung sehen ROSMAN und PEARCE (109) in Heterotopien in Form von in Weißer Substanz versprengter Grauer Substanz sowie atypischem Auftreten von Markfaserkomplexen innerhalb der Grauen Substanz (11, 20, 76). Je nach Ausmaß können diese auch Allgemeinveränderungen im EEG (24) sowie zerebrale Anfälle zur Folge haben, welche mit einer Häufigkeit von 10 % (135) bis 25 % (38) beschrieben und in 12,5 % hier selbst beobachtet wurden. Die wesentlich höherliegenden Einschätzungen CHAO'S (4 von 6 Patienten hatten zerebrale Anfälle) erklären sich durch die besondere Auswahl (Neurologische Klinik) und der Kleinheit seines Patientenkollektivs (23).

Wie den Tab.6 und 7 (S. 60 und S. 61) zu entnehmen ist, wirkt die mit der Neurofibromatose einhergehende körperliche Behinderung bzw. die Tatsache der chronischen Krankheit vielerlei PROBLEME im PSYCHOSOZIALEN BEREICH auf, was von verschiedenen Autoren bestätigt wird (8, 82, 94, 131, 133, 134). PLESS (94) erwartet bei 30 % der chronisch kranken Kinder Schwierigkeiten mit sekundärer sozialer und psychologischer Fehlanpassung (54). Eltern tendieren zur Entwicklung von Schuldgefühlen, machen sich selbst für die Krankheit des Kindes verantwortlich und entwickeln kompensierend häufig

einen stark protektiven, zu nachsichtigen Erziehungsstil (132), der auch von 4 der hier befragten Eltern eingeräumt wurde.

Die Häufigkeit der MALIGNER PROZESSE, zu denen in der Regel auch alle Hirn- und Hirnnerventumoren unabhängig von ihrem histologischen Erscheinungsbild gerechnet werden (63), wird von HOPE und MULVIHILL nach Literaturdurchsicht mit 19 %, bezogen auf alle hospitalisierten NF-Kinder, angegeben. An verschiedenen Kliniken wurde diese Komplikation bei 5 % (135, 148) bis 73 % (2) der Patienten beobachtet, Überwiegend befanden sich die Angaben jedoch im Bereich zwischen 10 % und 25 % (23, 38, 46, 137), wo auch die in Mainz gefundene Malignitätsrate von 25 % anzusiedeln ist.

Zur Erklärung dieser erhöhten Tumorrates bei NF-Patienten wurden verschiedene zytologische und immunologische Untersuchungen vorgenommen: Transformationsversuche von Hautfibroblastenkulturen durch die onkogenen Viren. Kirsten Murin Sarkom Virus und SV 40 zeigten eine höhere Empfindlichkeit der NF-Fibroblasten im Vergleich zu normalen Fibroblasten; die transformierten Zellen wiesen Charakteristika maligner Zellen auf (10, 18, 104).

Neuralleistenzellen ähneln in ihrer hohen spezifischen Invasivität und der fehlenden Produktion des Glykoproteins Fibronectin transformierten neoplastischen Zellen (154). Viele der im Rahmen einer NF vorkommende Tumoren entstehen aus von Neuralleistenzellen abstammenden Zellen (60, 69).

Die Funktion von Mastzellen im Tumorgewebe ist noch ungeklärt. Diskutiert werden sowohl eine Inhibition des Tumorstwachstums durch Mastzellen (33) als auch eine durch epitheliale Hyperplasie verursachte Mastzellenzunahme (127).

Die Häufigkeit der HIRNTUMOREN bei Neurofibromatose fällt im Kindesalter besonders auf (2) und wird von HOPE und MULVIHILL (63) mit 15 % angegeben. Nach ihren Erhebungen handelt es sich in 11 %, nach MARSHALL (81) sogar in 21 %, um OPTIKUSGLIOME. Folglich liegen die eigenen Ergebnisse mit 10 % Optikusgliomen sogar eher niedrig.

Jedoch ist naheliegend, daß es sich bei den beiden suprasellären Raumforderungen unbekannter Histologie (Patienten Nr. 4 und 8) ebenfalls um Optikusgliome handelt.

Entsprechend der Literatur (39, 81, 92) waren die Frühsymptome bei intraorbital retrobulbärer Lage der Tumoren Exophthalmus, Visusverschlechterung, Optikusatrophie und Protrusio bulbi (vgl. Tab. 11, S. 70). Bei intrakranieller Lage ist häufig das Chiasma opticum betroffen und es kann zu endokrinen Störungen kommen.

Mit einem Durchschnittsalter von 4,3 Jahren bei Diagnose des Optikusglioms sind die eigenen Patienten vergleichbar mit denen anderer Kollektive, bei denen das Diagnosealter zwischen dem 5. und dem 8. Lebensjahr (62) lag.

Da Optikusgliome in 1/3 (62) bis der Hälfte der Fälle (63) mit Neurofibromatose auftreten, schlug Davis bereits 1948 vor, auch bei Abwesenheit kutaner Zeichen ein Optikusgliom als einzige Manifestation eines M. Recklinghausen anzusehen,

was heute noch von verschiedenen Autoren (20, 36, 39, 81, 115) vertreten wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden jedoch nur Patienten mit kutanen Veränderungen untersucht.

Bedenkt man schließlich, daß Optikusgliome langsam wachsen und morphologisch benigne sind, oft sogar spontanen Wachstumsstillstand zeigen (92), kann man auch beim Auftreten von Optikusatrophie ohne weitere radiologische Veränderungen geringgradige Veränderungen am N. opticus annehmen, wie DRESNER und MONTGOMERY (39) dies erwähnen. Diese Möglichkeit existiert zur Erklärung der isolierten Optikusatrophie bei Patientin Nr. 22; darüberhinaus sind andere mögliche Ursachen einer Optikusatrophie zu diskutieren (114).

Ein ASTROZYTOM fand sich bei unseren Patienten bei dem Knaben Nr. 3, Lokalisation im Kleinhirn. Auch ANDLER und ROSEN fanden je ein Astrozytom des Thalamus und des Temporallappens (2), FIENMAN berichtet über einen Patienten mit zerebellärem Astrozytom (46). Die Astrozytome sind in der Regel benigne, können jedoch durch Lokalisation und Größe neurologische Symptome (Kleinhirn), endokrine Störungen (wenn sellanah) und Wesensveränderungen (wenn in Hemisphären) bewirken (2, 20, 79, 107, 139), in seltenen Fällen auch maligne entarten (126).

AKUSTIKUSNEURINOME, die im Erwachsenenalter häufig beschrieben werden (42, 107), traten im Rahmen dieser Untersuchung nicht auf. Dem Verdacht auf ein Akustikusneurinom beim Patienten Nr. 32 konnte nicht nachgegangen werden. ANDLER und

ROSEN führten in ihrer Übersicht von 11 pädiatrischen Patienten mit zentralen Veränderungen einen mit Akustikusneurinom auf, so auch HOLT in seiner Studie von 53 Patienten (2, 62).

Uni- und bilaterale Akustikusneurinome treten nach ELDRIDGE (42) in 96 % aller Fälle von zentraler Neurofibromatose auf. Sie ist charakterisiert durch schwach ausgeprägte Hauterscheinungen (nie mehr als 6 CALF), ein Haupterkrankungsalter um das 20. Lebensjahr, einen autosomal-dominanten Erbgang bei niedriger Mutationsrate und der fehlenden Assoziation mit Skelettläsionen, Optikusgliomen und maligner Transformation (42). Die antigene Aktivität des Nerven-Wachstumsfaktors (NGF) ist im Serum von Patienten mit zentraler NF signifikant erhöht, die funktionale NGF-Aktivität ist normal oder erniedrigt. Bei peripherer NF dagegen ist die antigene Aktivität normal bis erhöht (42, 44, 118, 144).

MALIGNE TRANSFORMATION der Neurofibrome wird zwar als wichtige Assoziation der Neurofibromatose angesehen (103); da das Haupterkrankungsalter an Neurofibrosarkomen und Malignen Schwannomen jedoch zwischen dem 21. und 50. Lebensjahr liegt (63, 128), erklären sich so die unterschiedlichsten durchschnittlichen Häufigkeitsangaben von 10 % für Erwachsene und 5 % für Kinder. Die im eigenen Patientenkollektiv ermittelte Häufigkeit extrakranieller Malignität liegt mit 7,5 % zwar über diesem Durchschnittswert, jedoch noch im Beobachtungsbereich, der sich bis 11 % erstreckt (46).

Histologisch handelte es sich je einmal um ein Rhabdomyosarkom, ein Neurofibrosarkom und ein Malignes Schwannom.

Auch wenn HOLT eine signifikant häufigere Assoziation von Neurofibromatose mit RHABDOMYOSARKOMEN trotz zweier eigener Fälle in Frage stellt (62), gilt sie seit MC KEEN'S umfangreicher Untersuchung von 84 Patienten mit Rhabdomyosarkomen, unter denen er 5 Patienten mit NF fand (erwartete Häufigkeit bei normaler Zufälligkeit: 0,03), als gesichert (83). Häufigste Lokalisation in MC KEEN'S Kollektiv waren, wie auch beim Patienten Nr. 8, die ableitenden Harnwege und das Genitale (83). Im Gegensatz zu Hirntumoren scheinen Familiarität und eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes bei Patienten mit Rhabdomyosarkomen zu überwiegen (63), was ebenfalls bei dem betroffenen Patienten beobachtet wurde.

Einflüsse der NF auf Therapie und Prognose konnten bisher nicht bemerkt werden (6, 83, 91, 98).

Bezüglich der Pathogenese stehen zwei Theorien im Raum: Einerseits können sich quergestreifte Muskelzellen direkt aus wandernden Neuralleistenzellen entwickeln (63), was BOLANDE'S Konzept der Neurofibromatose als einer 'Neuro-cristopathie' unterstützen würde (14, 15, 68).

Andererseits liegt die Überlegung nahe, die NF als übergeordnete Störung mit Ursprung in der Neuralleiste anzusehen (130). Dies würde zu "irrtümlichen Zellinteraktionen" (77) und zu anormaler Induktion oder exzessiver Stimulation einer normalen Muskelzelle durch Neuralleistenderivate oder ihre

Produkte führen. Die zwar nicht in der eigenen Studie, jedoch von anderen Autoren beobachtete Assoziation der Neurofibromatose mit Wilms-Tumoren (130, 149) und Leukämien (5, 100, 136) ließe sich ebenfalls durch letztere Theorie erklären.

Die maligne Transformation der meist gutartigen Schwannome und Neurofibrome kündigt sich, durch plötzliche, nicht unbedingt schmerzhaftes Schwellung an (77). Als auslösende Momente der malignen Entartung werden gerne Gelegenheitstraumen, chronische Reize und chirurgische Manipulationen angenommen (121, 138), ein festes Muster läßt sich jedoch nicht beobachten (26, 33).

Allerdings konnte gezeigt werden, daß die maligne Degeneration ein Mehrschrittgeschehn ist (50), da Neurofibrome einen multizellulären Ursprung (45), Neurofibrosarkome dagegen einen klonalen Ursprung (50) haben.

Während ungefähr 50 % aller MALIGNEN SCHWANNOME bei NF-Patienten gefunden werden, kommen NEUROFIBROSARKOME fast ausschließlich zusammen mit NF vor.

SORDILLO konnte 1981 in einer Untersuchung von 165 Patienten mit Malignem Schwannom, von denen 40 % mit NF assoziiert waren, deutliche Einflüsse der Neurofibromatose zeigen: die 5-Jahres-Überlebenszeit bei diesen Patienten war auf 23 % gegenüber 47 % bei Patienten mit solitären Malignen Schwannomen herabgesetzt, das mittlere Erkrankungsalter von 48 auf 32 Jahre verschoben (128).

FIENMAN hatte mit 3 Patienten (7 %) die höchste Inzidenz an NEUROFIBROSARKOMEN unter allen pädiatrischen Patientenkollektiven (46, 63). Angaben über deren weiteren Verlauf stehen jedoch aus. In einer Studie der Mayo-Klinik mit 678 NF-Patienten (33) überlebten nur sieben von 21 Sarkom-Patienten nach Therapie 1 Jahr und zwei 2 Jahre. Der eigene Patient mit Neurofibrosarkom (Patient Nr. 9) ist 2 Jahre nach Diagnosestellung gestorben.

Daß lange Zeit von einem vor Malignität schützenden Effekt des NF-Gens gesprochen wurde, lag mit großer Wahrscheinlichkeit an unzureichender Dokumentation (63). Die Skepsis HOPE'S und die Häufigkeit von 14,5 % zweiter primärer Karzinomerkrankungen bei BRASFIELD und DAS GUPTA (19, 63) können durch die eigenen Beobachtungen unterstützt werden: 2 von 13 Müttern mit NF sind im Alter von 33 Jahren (Mutter der Pat. 22 und 36) und 48 Jahren (Mutter des Pat. 33) an einem Mamma-Carcinom gestorben.

Ausgedehnte PELVINE NEUROFIBROMATÖSE TUMORMASSEN wie beim Patienten Nr. 10 beobachtete auch DIEKMANN bei einer Patientin (38). Die Häufigkeit von mit Neurofibromatose assoziierten Blasentumoren wird mit 70 % - 75 % (12, 35, 98) angegeben, eine Disposition des männlichen Geschlechtes von 2 : 1 (98) bis 3 : 1 (35) geschätzt.

SKELETTLÄSIONEN waren im eigenen Patientenkollektiv bei 60 % der Untersuchten zu finden, was in Einklang mit den

Literaturangaben steht, die von 18 % (2) bis 63 % (46) reichen. Diese Schwankungsbreite läßt sich durch uneinheitliche Dokumentation und durch unterschiedliche Altersverteilung der Patienten bei Nachuntersuchungen erklären. BRASFIELD und DAS GUPTA machten das zum Teil spätere Auftreten der Skelettläsionen deutlich, die z. B. bei 54 % der bei Geburt diagnostizierten Patienten erst nach einem Zeitraum von 6 - 25 Jahren in Erscheinung traten (19).

Bis auf intrathorakale Meningozelen kamen alle von HUNT 1961 beschriebenen charakteristischen Manifestationen bei den eigenen Patienten vor (vgl. Tab. 15, S. 73) und präsentieren sich in typischer Form (65).

Wirbelsäulenverkrümmungen in Form von SKOLIOSEN und KYPHOSEN treten nach HOLT in 80 % vor dem 16. Lebensjahr auf, wobei sich kein bestimmtes Muster beobachten läßt (62). Zu Komplikationen kommt es, wenn wegen Progredienz Stabilisierung erforderlich wird, was häufig bei einem Skoliose-Winkel über 50 Grad der Fall ist.

Die postoperative Pseudarthrose-Rate der Wirbelsäule dieser Patienten liegt mit 10 - 17 % erheblich über der Norm von 5 % (28).

Die Defekte der POSTEROSUPERIOREN ORBITAWAND werden als mesodermale Dysplasie angesehen (12, 28, 62, 65, 95), wogegen bei der Entstehung einer Skoliose eine Vielzahl weiterer Möglichkeiten wie schlechte Haltung, Wirbel arrodie-

rende Neurofibrome, die Muskulatur diffus durchwachsende und zu Verspannungen führende Neurofibrome in Betracht gezogen werden müssen (62, 65).

Die TIBIAPSEUDARTHROSE ist in 55 % - 97 % mit NF assoziiert (28, 62) und manifestiert sich in der Regel vor dem 2. Lebensjahr (28, 86), kann also CALF vorausgehen. Wenn es sich wie beim Patienten Nr. 25 um einen Typ III mit zystischen Läsionen oder Präfrakturen mit anterolateraler Verbiegung handelt, ist Transplantation indiziert (28).

Das Knochenwachstum selbst ist in der Regel normal, nur die Verbindung fehlt (86); stattdessen findet sich häufig neurofibromatöses Gewebe im Pseudarthrosenspalt (auch beim Pat. Nr. 25).

KESSLER zeigte 1981, daß die Applikation von Nerven-Wachstums-Faktor am 11,5-ten Gestationstag muriner Embryos einen Anstieg ektopischer Neuroblasten an ungewöhnlichen Stellen zur Folge hatte (71). Riccardi sieht in diesen ektopischen Neuralleistenzellen eine mögliche Ursache für die Entstehung der Tibia-Pseudarthrose (71).

Die Beobachtung eines MAKROKRANIUM durch bloße Kopfumfangsmessung bei 32,5 % der eigenen Patienten findet Erhärtung in der Untersuchung WEICHERT'S, im Rahmen derer er bei 75 % seiner Patienten radiologisch (52, 58) ein Makrokranium diagnostizieren konnte (152). Eine Berücksichtigung der eher im unteren Normbereich liegenden Werte für Körpergröße

und Gewicht gewinnen die Kopfumfangswerte zusätzliche Aussagekraft.

Bei Betrachtung der Tab. 18 (S. 78) fällt die in der Regel geringe Assoziation VASKULÄRER VERÄNDERUNGEN auf, die zwischen 0 % (2, 23, 55, 137) und 12,5 % (38) liegt. Hauptsächlich handelt es sich um bei kindlicher Neurofibromatose typischerweise vorkommende Nierenarterienstenose, die eine Hypertonie verursacht (38, 53, 143). Der eigenen Angabe von 2,5 % lag dagegen eine Stenose der A. carotis interna zu Grunde, wie sie auch mehrfach von TOMSICK (145) beschrieben worden ist. Als Ursache ist eine Schwann-Zell-Proliferation in den Arterien, meist intimal beginnend, gefunden worden (114).

ENDOKRINE VERÄNDERUNGEN traten bei 2,2 % (46) bis 12,5 % (38) der Patienten verschiedener Kollektive auf, konnten selbst jedoch nicht beobachtet werden.

Sellanahe Tumoren und Veränderungen des Hypothalamus führen zur Ausbildung von Pubertas tarda oder Pubertas praecox, nach ANDLER und ROSEN in einer Häufigkeit von 36 % (2, 3). Weiter wurden Fälle von zerebralem Gigantismus als auch von Minderwuchs infolge Wachstumshormonmangels beschrieben (3, 117). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigten zwei Patienten Minderwuchs (Patienten Nr. 11 und Nr. 33), bei beiden fanden sich jedoch keine Störungen der HGH-Hormonspiegel.

Auf die Inzidenz an Fehlbildungen des Urogenitaltraktes in 7,5 % der Patienten dieser Untersuchung sei hingewiesen,

was auch von anderen Autoren erwähnt wird (101). Ein Schlüssel zur Pathogenese liegt möglicherweise in der Abhängigkeit der Nephrogenese von neuraler Induktion (130).

V. SCHLUSSBETRACHTUNG

Obwohl die Inzidenz an Malignität bei NF- Kindern im allgemeinen niedriger ist, als die ermittelten 22,5 % in diesem Krankengut, das vermutlich eine gewisse Selektion darstellt, ist diese Zahl ein klares Indiz, daß mit der Bildung maligner Tumoren bei Neurofibromatose zu rechnen ist. Somit ist der Morbus Recklinghausen den Syndromen mit Malignitätsgefahr zuzuordnen (57).

Die Diagnose M. Recklinghausen sollte so früh wie möglich durch die kutanen Symptome gestellt werden und den betroffenen Kindern bei kinderärztlichen Kontrolluntersuchungen besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf die vielfältig möglichen Komplikationen geschenkt werden.

Eine frühzeitige Information der Eltern über das Krankheitsbild ist erforderlich, damit ihre Mitarbeit möglichst sichergestellt werden kann. Auch sollte eine genetische Beratung erfolgen.

Schließlich sind die Patienten und ihre Familien neuropsychologisch zu unterstützen bzw. zu beraten, damit trotz eventueller Behinderungen oder vorübergehender Lebensbedrohung langfristig die Nachteile durch Erkrankung und Folgen gering gehalten werden, auch im psychosozialen Bereich.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Über die Neurofibromatose im Kindes- und Jugendlichenalter existieren wenige umfassende Studien. Die Angaben zur Inzidenz der verschiedenen Manifestationsformen in dieser Altersgruppe variieren sehr, in Abhängigkeit von der jeweiligen Zusammensetzung des Kollektivs.

Von 40 NF-Patienten (20 Mädchen und 20 Jungen) der Mainzer Universitäts-Kinderklinik, die dort zwischen 1968 und 1983 erfaßt worden waren, wurden die Krankengeschichten analysiert. 31 Patienten konnten nachuntersucht werden. In 50 % wurde Familiarität nachgewiesen.

Bei 97,5 % waren mindestens 5 CALF, bei 87,5 % "Axillary Freckling" und bei 55,3 % neurofibromatöse Knötchen feststellbar.

Über Koordinationsschwierigkeiten klagten 62,9 %, über Konzentrationsschwäche 60,0 % und über Nervosität bzw. Unruhe 29,7 % der Patienten.

Uncharakteristische und / oder charakteristische Skelettläsionen in Form von z. B. Skoliosen und Veränderungen der hinteren Orbitawand fanden sich in 60 %, extra- und / oder intrakranielle Malignität in 22,5 %, klinisch besonders wichtige Neurofibrome der Hirn- und Spinalnerven in 17,5 %, intraorbitale Neurofibrome in 15 % und zerebrale Anfälle in 12,5 % der Betroffenen. Die Mortalitätsrate lag bei 2,5 %.

Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit denen vergleichbarer Untersuchungen und unterstreichen den ernstzunehmenden Charakter der Neurofibromatose, die im Kindesalter besonders durch die Entwicklung von Optikusgliomen, Astrozytomen, Rhabdomyosarkomen und maligner Transformation oder aber auch nicht zu hemmenden Wachstums benigner Nerventumoren lebensbedrohlich werden kann. Die Pathogenese dieser vielfältigen Manifestationen ist weiterhin ungeklärt. Das Risiko ist höher als vielfach angenommen. Die Durchführung einer genetischen Beratung ist unverzichtbar. Eine Zuordnung des M. Recklinghausen zu den Syndromen mit Malignitätsgefahr erscheint gerechtfertigt.

Schwierigkeiten in der Entwicklung eines natürlichen Selbstbewußtseins aufgrund schwerwiegender Skelettläsionen und Entstellungen im Gesichtsbereich verursachen häufig Depressionen und Apathie einerseits, gesteigerte Aggressivität andererseits. Die Betroffenen sind oder fühlen sich isoliert, woraus dann Probleme im Psychosozialbereich entstehen können.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALPER J, HOLMES LB, MINIM MC
Birthmarks with Serious Medical Significance:
Nevocellular Nevi, Sebaceous Nevi und Multiple Café-
au-lait Spots
J. Pediat. 95(1): 696-700, 1979
- 2) ANDLER W, ROOSEN K
Zentralnervöse Erkrankungen bei Kindern mit Neuro-
fibromatose von Recklinghausen
Klin. Pädiat. 189: 463-466, 1977
- 3) ANDLER W, ROOSEN K, KOHNS U, STOLECKE H
Endokrine Störungen bei Kindern mit Neurofibromatose
von Recklinghausen
Monatsschr. Kinderheilk. 127: 135-138, 1979
- 4) ASHLEY DJB
Evan's Histological appearance of tumours 3rd edition
Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York, 1978
- 5) BADER JL, MILLER RW
Neurofibromatosis and childhood leukemia
J. Pediat. 92(6): 925-929, 1978
- 6) BELMAN AB, BAUM ES
Current Trends in Treatment of Childhood Rhabdomyo-
sarcoma of Lower Genitourinary Tract
Urology 8(1): 31-34, 1976
- 7) BENOS J, DICKSCHAS A, SCHMIDT H
Zwangskrankheit bei ungewöhnlich verlaufener Neuro-
fibromatose
Nervenarzt 48(8): 437-440, 1977

- 8) BERNSTEIN NR
Emotional Care of the Facially Burned and Disfigured
Little, Brown and Company, Boston 1976
- 9) BESTAK M, MILLER DR
Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia and Dermal
Histiocytosis in von Recklinghausen's Disease
Am. J. Dis. Child, 133: 831-833, 1979
- 10) BIDOT-LOPEZ P, FRANKEL JW
Enhanced Viral Transformation of Skin Fibroblasts
from Neurofibromatosis patients
Ann. Clin. Lab. Sci., 13(1): 27-32, 1983
- 11) BIELSCHOWSKY M, ROSE M
Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Reckling-
hausenscher Krankheit
J. Psycho. Neurol. (Leipzig), 35: 42-63, 1927
- 12) BINET EF, KIEFFER SA, MARTIN SA, PETERSON HO
Orbital Dysplasia in Neurofibromatosis
Radiology, 93: 829-833, 1969
- 13) BODECHTEL G
Zur Klinik der zentralen Formen der Neurofibromatose
Arch. Psych. Neurol., 185: 326-344, 1950
- 14) BOLANDE RP
Neurofibromatosis - The Quintessential Neurocristopathy:
Pathogenetic Concepts and Relationships
In: Advances in Neurology, Vol. 19: Neurofibromatosis,
S. 67-75, Hrsg.: Riccardi VM, Mulvihill JJ, Raven Press,
New York, 1981

- 15) BOLANDE RP, TOWLER WF
A possible relationship of Neuroblastoma to Von Recklinghausen's Disease
Cancer, 26: 162-175, 1970

- 16) BORBERG A
Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's Neurofibromatosis
Acta Psychiatr. Neurol, 71 (Suppl.): 1-239, 1951

- 17) BORDEN TA, SHRADER DA
Neurofibromatosis of Bladder in a child: Unusual Cause of Enuresis
Urology, 15(2): 155-158, 1980

- 18) BRANDEIS WE, DARAI G, HARMS E, SCHEUERLEN, FREUNDSCHUH M, RICCARDI VM, HELSON L
Prospektive immunologische und zytologische Untersuchungen zur Frage einer erhöhten Tumorrare bei Patienten mit Neurofibromatose in Vorbereitung

- 19) BRASFIELD RD, DAS GUPTA TK
Von Recklinghausen's disease: A clinicopathological study
Ann Surg, 175: 86-104, 1972

- 20) CANALE DJ, BEBIN J
Von Recklinghausen Disease of the Nervous System
In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 14, Kap. 4: 132-162, Hrsg.: Vinken RJ, Bruyn GW, North-Holland Publ. Co. 1972

- 21) CAREY JC, LAUB JM, HALL BD
Penetrance and Variability in Neurofibromatosis
Birth Defects XV(5B): 271-281, 1979

- 22) CHAKRABARTI S, MURUGESAN A, ARIDA EJ
the Association of neurofibromatosis and hyperparathyroidism
Am.J. Surg, 137: 417-420, 1979
- 23) CHAO DH
Congenital Neurocutaneous Syndromes in Childhood,
I.: Neurofibromatosis
J. Pediat. 55: 189-198, 1959
- 24) CHRISTIAN W
Das EEG bei Mißbildungen des Gehirns
In: Klinische Elektroenzephalographie, S. 349
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982
- 25) CLARK DH, MATTHEWS WR, LU
Simultaneous occurrence of von Recklinghausen's Neurofibromatosis and Osteihs fibrosa cystica
Surgery 33: 434-443, 1953
- 26) COLEMAN BG, ARGER PH, DALINKA MK, OBRINGER AC, RANEY BR, MEADOWS AT
CT of Sarcomatous Degeneration in Neurofibromatosis
Am. J. Roentgenol 140(2): 383-387, 1983
- 27) COTLIER E
Café-au-lait spots of the Fundus in Neurofibromatosis
Arch. Ophthalmol, 95(11): 1990-1992, 1977
- 28) CRAWFORD AH
Neurofibromatosis in the Pediatric Patient
Orthop Clin North Am, 9: 11-23, 1978

- 29) CROME L
A case of Central Neurofibromatosis
Arch Dis Child, 37: 640-651, 1962
- 30) CROWE FW
Axillary Freckling as a Diagnostic Aid in Neurofibromatosis
Ann Int. Med., 61: 1142-1143, 1964
- 31) CROWE FW, SCHULL WJ, NEEL JV
Multiple Neurofibromatosis
Springfield (III): Thomas 1956, American lecture series,
publ. n. 281
- 32) CSABA G, ACS T, HORVATH C, MOLD K
Genesis and Function of Mast Cells: Mast Cells and
Plasmacyte Reaction to induced, homologous and hetero-
logous Tumours
Brit J. Cancer 15: 327-335, 1961
- 33) D'AGOSTINO AN, SOULE EH, MILLER RH
Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft Tissues
associated with multiple Neurofibromatosis
Cancer, 16: 1015-1027, 1963
- 34) DAHMER J
Anamnese und Befund
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1981
- 35) DANEMAN A, GRATTAN-SMITH P
Neurofibromatosis involving the lower urinary tract in
children
Pediat. Radiol., 4: 161-166, 1976

- 36) DAVIDSON KC
Cranial and intracranial lesions in Neurofibromatosis
Am. J. Roentgenol 98: 550-556, 1966
- 37) DAVIS FA
Primary Tumors of the Optic Nerve (A clinical and
pathologic study)
Arch. Ophthalmol, 23: 735 ff., 1940
- 38) DIEKMANN L, HÜTHER W, PFEIFFER RA
Ungewöhnliche Erscheinungsformen der Neurofibromatose
im Kindesalter
Z. Kinderheilk. 101: 191-222, 1967
- 39) DRESNER E, MONTGOMERY DAD
Primary Optic Atrophy in von Recklinghausen's Disease
Q. J. Med. 70: 93-103, 1948
- 40) DUCATMAN BS, SCHEITHAUER BW, DAHLIN DC
Malignant Bone Tumors associated with Neurofibromatosis
Mayo. Clin. Proc. 58: 578-582, 1983
- 41) EEG-OLOFFSON O, LUIDSKOG U
Congenital Neurofibromatosis
Acta Paediatr. Scand 72: 779-780, 1983
- 42) ELDRIDGE R
Central Neurofibromatosis with Bilateral Acoustic
Neuroma
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 57-65, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 43) ETTINGER LJ, FREEMANN AI
Hepatoma in a Child with Neurofibromatosis
Am. J. Dis Child 133: 528-531, 1979

- 44) FABRICANT RN, TODARO GJ
Increased Levels of a Nerve-Growth-Factor cross-Reac-
ting Protein in "Central" Neurofibromatosis
Lancet I: 4-7, 1979
- 45) FIALKOW PJ, SAGEBIEL RW, GARTLER SM, RIMOIN DL
Multiple Cell Origin of hereditary Neurofibromas
N Engl. J. Med. 284: 298-300, 1971
- 46) FIENMAN NL, YAKOVAC WC
Neurofibromatosis in Childhood
J. Pediat. 76(3): 339-346, 1970
- 47) FITZPATRICK TB
Melanin Synthesis Pathways in the Pathogenesis of Neuro-
fibromatosis
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 209-211, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ, Raven
Press, New York, 1981
- 48) FITZPATRICK TB, ELDRIDGE R, HALL JG, RICCARDI VM,
RUBENSTEIN AE, MILLER RW, MULVIHILL JJ, KNUDSON AG,
BADER JL
Problems in Diagnosing Neurofibromatosis, S. 245-249,
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis
Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ, Raven Press, New
York, 1981
- 49) FRANKENBURG WK, DODDS JB
The Denver Development Screening Test
J. Pediat. 71(2): 181-191, 1967
- 50) FRIEDMAN JM, FIALKOW PJ, GRENNE CL, WEINBERG MN
Probable Clonal Origin of Neurofibrosarcoma in a Patient
with Hereditary Neurofibromatosis
J. Natl. Canc. Inst. 69(6): 1289-1292, 1982

- 51) GARCIA JC, CARNEY JA, STICKLER GB, TELANDER RL,
MALAGELADA JR
Zollinger-Ellison syndrome and Neurofibromatosis in
a 13-year-old boy
J. Pediat. 93(6) 982-984, 1978
- 52) GORDON IRS
Measurement of Cranial Capacity in Children
Br. J. Radiol 39: 377-381, 1966
- 53) GRAD E, RANCE CP
Bilateral renal artery stenosis in association with
Neurofibromatosis
J. Pediat. 80(5): 804-808, 1972
- 54) GREEN M, SOLNIT AJ
Reactions to the threatened loss of a child: A Vulner-
able Child Syndrome
Pediatrics 34: 58-66, 1964
- 55) GRIFFITH BH
Von Recklinghausen's Disease in Children
Plast Reconstr. Surg. 49: 647-653, 1972
- 56) GURLAND JE, TENNER M, HORNBLASS A, WOLINTZ AH
Orbital Neurofibromatosis
Arch Ophthalmol 94: 1723-1725, 1976
- 57) GUTJAHR P
Syndrome mit Malignitätsgefahr
Mschr. Kinderheilk. 126: 269-271, 1978
- 58) HAAS LL
Roentgenological skull measurements and their diagnostic
applications
Am. J. Roentgenol 67: 197-209, 1952

- 59) HALL JG
Possible Maternal and Hormonal Factors in Neurofibromatosis
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 125-131, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 60) HAMILTON, MASSMANN
Human Embryology,
Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1972
- 61) HERTZOG P, TOTY L, PERSONNE CL, COLCHEN A, BELAMI J
Tumeurs Nerveuses du thorax
Ann Chir. 34(3): 251-256, 1980
- 62) HOLT JF
Neurofibromatosis in Children
Am. J. Roentgenol 130: 615-639, 1978
- 63) HOPE DG, MULVIHILL JJ
Malignancy in Neurofibromatosis
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis
S. 33-56, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 64) HÜTHER W
Die sogenannte Neurofibromatose
In: Handbuch der Kinderheilkunde Bd. VIII (2) S. 302 ff.
Hrsg.: Opitz H und Schmid F. Springer, Berlin-Heidelberg,
1972
- 65) HUNT JC, PUGH DG
Skeletal lesions in Neurofibromatosis
Radiology 76: 1-19, 1961

- 66) HVORSLEV V, REITER S
A case of Neurofibromatosis with Severe Osseous
Disease of the Thoracic Spine
Pediat. Radiol. 8: 251-253, 1979
- 67) JARVIS GJ, CROMPTON AC
Neurofibromatosis and Pregnancy
Brit. J. Obstet. Gynaecol 85: 844-846, 1978
- 68) JOHNSTON MC, VIG KWL, AMBROSE LJ
Neurocristopathy as a Unifying Concept: Clinical
Correlations
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 97-104, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 69) KARCIOGLU Z, SOMEREN A
Ectomesenchymoma
Cancer 39: 2486-2496, 1977
- 70) KENNET RH, JONAK ZL, MEYER BH, BECHTOL KB
Monoclonal Antibodies as Tools for Analyzing Neuro-
fibromatosis and Other Genetic Diseases
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis
S. 199-208, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 71) KESSLER JA, COCHARD P, BLACK IB
Neural Crest Differentiation and Response to Nerve Growth
Faktor in Murine Embryos
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 115-123, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981

- 72) KLEBER EW
Abriß der Entwicklungspsychologie
Beltz Verlag, Weinheim und Basel, 1978
- 73) KNUDSON AG
A Geneticist's View o Neurofibromatosis
In: Advances in Neurology, Volume 29: Neurofibromatosis,
S. 237-243, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 74) KUROSAWA A, KUROSAWA H
Ovoid Bodies in Choroidal Neurofibromatosis
Arch Ophthalmol 100: 1939-1941, 1982
- 75) LEMPP R
Das hirnorganische Psychosyndrom im Kindesalter
Dtsch. Med. Wschr. 98: 1817-1821, 1973
- 76) LICHTENSTEIN BW
Neurofibromatosis
Arch Neurol. Psychiat. 62: 822-839, 1949
- 77) LOTT IT, RICHARDSON EP
Neuropathological Findings and the Biology of Neuro-
fibromatosis
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 23-32, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York 1981
- 78) LUBOLDT W
Abdominale Neurofibromatose beim Kind
Z. Kinderheilk. 100: 35-44, 1967

- 79) MAIURI F, GIAMUNDO A, DI PRISCO B
Astrocitoma cistico emisferico in corso di Neurofibromatosi
Riv. Neurol. (Napoli) 35(5): 399-405, 1980
- 80) MANDELL GA, DALINKA MK, COLEMAN BG
Fibrous Lesions in the Lower Extremities in Neurofibromatosis
Am. J. Roentgenol 133: 1135-1138, 1979
- 81) MARSHALL D
Glioma of Optic Nerve
Am. J. Ophthalmol 37: 15-36, 1954
- 82) MC DOWELL F
Facial Hamartoma or Quasimodos Tumor
Plast reconstr. Surg. 42: 369-370, 1968
- 83) MC KEEN EA, BODURTHA J. MEADOWS AT, DOUGLASS EC,
MULVIHILL JJ
Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis
J. Pedat. 93: 992-993, 1978
- 84) MILLER M, HALL JG
Possible Maternal Effect on Severity of Neurofibromatosis
Lancet 2: 1071-1073, 1978
- 85) MILLER RW, MULVIHILL JJ, PARRY DM
Sarcomas in a Child and her father
Am. J. Dis. Child 133: 130-132, 1979
- 86) MOORE BH
Some orthopaedic relationship of Neurofibromatosis
J. Bone Joint Surg 23: 109-140, 1941

- 87) NELLHAUS G
Head circumference from birth to eighteen years
Pediatrics 41: 106-114, 1968
- 88) NEUHÄUSER G
In: Lampert, F. Hrsg.: Pädiatrie in der Praxis
Kap. 36: Nervensystem
Edition Medizin, Weinheim-Basel, 1981
- 89) NISSEN G
Depressive Verstimmungen bei Kindern und Jugendlichen
Dtsch. Ärzteblatt 76(9): 567-570, 1979
- 90) NISSEN G
Zur Genese und Therapie der Autoaggressivität
z. Kinder-Jugendpsychiat. 3: 29-40, 1975
- 91) NITSCHKE R, RIVARD GE, ORTEGA J, KARON M
Fortschritte in der Behandlung von Rhabdomyosarkomen
im Bereich des Beckens
Mschr. Kinderheilk. 123: 487, 1975
- 92) OEHME J, GUTJAHR P
Krebs bei Kindern und Jugendlichen
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln, 1981
- 93) PALMER CG, PROVVISOR AJ, WEAVER DD, HODES ME, HEEREMA N
Juvenile Chronic granulocytic leukemia in a patient
with trisomy 8, neurofibromatosis and prolonged EBV
infection; J. Pediat. 102(6): 888-892, 1983
- 94) PLESS IB, ROGHMANN KJ
Chronic illness and its consequences: Observations
based on three epidemiologic surveys
J. Pediat. 79(3): 351-359, 1971

- 95) PRAGER PJ
Orbitaveränderungen bei Neurofibromatose
Radiologe 16: 72-76, 1976
- 96) PRESTON JM, STARSHAK RJ
Neurofibromatoses: Unusual Lymphangiographic Findings
Am. J. Roentgenol 132: 474-476, 1979
- 97) PRENZ L, KÖSTLER H
Das sogenannte Nävo-xanthoendotheliom und die Neurofibromatosis generalisata
Dermatol. Monatsschr. 163: 528-531, 1977
- 98) RAY B, GRABSTALD H, EXELBY P, WHITMORE W
Bladder Tumors in Children
Urology 2(4): 426-435
- 99) RECKLINGHAUSEN FDV
Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen
August Hirschwald, Berlin, 1882
- 100) REICH SD, WIERNIK PH
Von Recklingshausen Neurofibromatosis and Acute Leukemia
Am. J. Dis. Child. 130: 888-889, 1976
- 101) REUBI F
Nierenkrankheiten, 2. Aufl., S. 312-314
Hans Huber, Stuttgart Wien, 1970
- 102) RICCARDI VM
Zentrale Informationsstelle für Neurofibromatose:
Texas Neurofibromatosis Foundation in Austin/USA
Extracta paediatrica 6(6): 371

103) RICCARDI VM

Neurofibromatosis: An Overview and New Directions in
Clinical Investigations

In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 1-9, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ, Raven
Press, New York, 1981

104) RICCARDI VM, MARGOS VA

Characteristics of Skin and Tumor Fibroblasts from
Neurofibromatosis Patients

In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis,
S. 191-198, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981

105) RILEY FC

Double Phacomatosis

Arch. Ophthalmol 97(3): 518-520, 1979

106) ROBACK HB, KIRSHNER H, ROBACK E

Physical self-concept changes in a mildly facially dis-
figured neurofibromatosis patient following communication
skill training

Int. J. Psych. Med. 11(2): 137-143, 1981

107) RODRIGUEZ HA, BERTHRONG M

Multiple Primary intracranial tumours in von Reckling-
hausen's neurofibromatosis

Arch. Neurol. 14: 467-475, 1966

108) ROLOFF JS, NAJJAR JL, LUKENS JN

Erythroleukemia in an infant with Neurofibromatosis

J. Pediat. 93(5): 888-889, 1978

109) ROSMANN NP, PEARCE J

The Brain in Multiple Neurofibromatosis: A suggested
Neuropathological Basis for the Associated Mental Defekt
Brain 90: 829-838, 1967

- 110) RUBENSTEIN AE
Iris nevi in Neurofibromatosis
Neurology 31(2): 64 (abstr.), 1981
- 111) RUBENSTEIN AE
Adrenergic transmitters in dermal Neurofibromas
Neurology 30: 375, 1980
- 112) RUBENSTEIN AE, MYTILINEOU C, YAHR MD, PEARSON J,
GOLDSTEIN M
Neurotransmitter analysis of dermal neurofibromas:
Implications for the pathogenesis and treatment of
Neurofibromatosis
Neurology 31: 1184-1188, 1981
- 113) RUBENSTEIN AE, MYTILINEOU C, YAHR MD, REVOLTELLA RP
Neurological Aspects of Neurofibromatosis
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis
S. 11-21, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven
Press, New York, 1981
- 114) SALYER WR, SALYER DC
The vascular lesions of neurofibromatosis
Angiology 25: 510-519, 1974
- 115) SARAN N, WINTER FC
Bilateral Gliomas of the Optic Discs
Am. J. Ophthalmol 64: 607-612, 1967
- 116) SATRAN L, LETSON RD, SELJESKOG EL
Neurofibromatosis with Congenital Glaucoma and Bupht-
thalmus in a Newborn
Am. J. Dis. Child. 134(2): 182-183, 1980

- 117) SAXENA KM
Endocrine Manifestations of neurofibromatosis in
children
Am. J. Dis. Child 120: 265-271, 1970
- 118) SCHENKEIN I, BUEKER E, HELSON L
Increased Nerve-Growth-Stimulating Activity in Disseminated Neurofibromatosis
N. Engl. J. Med.: 613-614, 1979
- 119) SCHMIDT MH, REMSCHMIDT H, HARBAUER H, NISSEN E, LEMPP R
Psychologie, Psychiatrie und Psychosomatik
In: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Bd. 3 Kap. 19
Hrsg.: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR., Georg Thieme, Stuttgart 1980
- 120) SEITELBERGER F
Die tuberöse Hirnsklerose (Bourneville)
In: Handbuch der Kinderheilkunde VIII/1, S. 237-242
Hrsg.: Opitz H, Schmidt F., Springer, Berlin-Heidelberg, 1972
- 121) SIDMAN RL, O'GORMAN SV
Cellular interactions in Schwann Cell Development
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis, S. 213-235, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ. Raven Press, New York, 1981
- 122) SILVER HK, KEMPE CH, BRUYN HB
Handbook of Pediatrics, 13. Aufl.
Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1980
- 123) SILVERS DN, GREENWOOD RS, HELWIG EB
Café-au-Lait Spots without Giant Pigment Granules
Arch. Dermatol 110: 87-88, 1974

- 124) SIMON C
Klinische Pädiatrie, 3. Aufl.
Schattauer, Stuttgart, 1980
- 125) SIMON CM, SIMON G
Ungewöhnliche Neurofibromatose bei einem Säugling
Arch. Kinderheilk. 168: 47-53, 1963
- 126) SIMON G, JENSEN HP
Über das Vorkommen gliomatöser Hirngeschwülste bei der
von Recklinghausenschen Erkrankung
Neurochirurgia. 8: 127-132, 1965
- 127) SIMPSON WL
Distribution of Mast Cells as a Function of Age and
Exposure to Carcinogenic Agents
Ann. N. Y. Acad. Sci. 103: 4, 1963
- 128) SORDILLO PP, HELSON L, HAJDU SI, MAGILL GB, KOSLOFF C,
GOLDBEY RB, BEATTIE EJ
Malignant Schwannoma - Clinical Characteristics, Survival
and Response to therapy
Cancer 47: 2503-2509, 1981
- 129) SPENCE MA, BADER JL, PARRY DM, FIELD LL, FUNDERBURK SJ,
RUBENSTEIN AE, GILLMAN PA, SPARKES RS
Linkage Analysis of Neurofibromatosis
J. Med. Gen. 20: 334-337, 1983
- 130) STAY EJ, VAWTER G
The Relationship between Nephroblastoma and Neurofibro-
matosis
Cancer 39: 2550-2555, 1977

- 131) STEINHAUSEN HC
Psychologische Probleme und Aufgaben bei bösartigen
Krankheiten im Kindesalter
Klin. Pädiat. 188: 489-498, 1976
- 132) STEINHAUSEN HC
Die Persönlichkeit von Eltern chronisch kranker Kinder
Prax. Kinderpsychol. Kindersych. 26(6): 197-202, 1977
- 133) STEINHAUSEN HC
Zur Psychologie des Minderwuchses im Kindes- und Jugend-
lichenalter
Mschr. Kinderheilk. 123: 345-347, 1975
- 134) STEINHAUSEN HC, WEFERS D
Körperbehinderte Kinder und Jugendliche. Empirische Unter-
suchungen zur Psychologie der Körperbehinderung.
Beltz Verlag, Weinheim und Basel 1977
- 135) STÜGMANN W, BEITZKE A, FALK W
Typische und seltene Erscheinungsformen der Neurofibro-
matosis von Recklinghausen im Kindesalter
Klin. Pädiat. 124: 420-427, 1972
- 136) STOKES DC, MULVIHILL JJ, ZINKHAM WH
Neurofibromatosis and Leukemia
Am. J. Dis. Child. 132: 321, 1978
- 137) STRUBE HD, HOFMANN S
Besondere Manifestationsformen der Neurofibromatose
von Recklinghausen im Kindesalter
Therapiewoche 27: 3377-3393, 1977
- 138) STRUBE HD, HOFMANN S
Zur Entartung der Neurofibromatose von Recklinghausen
im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 123: 395-397, 1975

- 139) SUCHOWSKI J, RICHTER R
Kasuistischer Beitrag zur Neurofibromatose
Kinderärztl. Praxis 5: 262-268, 1981
- 140) TANNER JM, WHITEHOUSE RH, TAKAISHI M
Standards from birth to maturity for height, weight,
height velocity and weight velocity: British Children
Arch. Dis. Child. 41: 613-635, 1965
- 141) TESSITORE A, APRILE A
Neurofibromatosi e Schizofrenia
Ospedale Psichiatrico, Napoli 46(3-4): 479-486, 1978
- 142) THOMAS JV
Von Hippel's Disease in association with neurofibromatosis
Br. J. Ophthalmol 62(9): 604-608, 1978
- 143) TILFORD DL, KELSCH RC, ARBOR A
Renal Artery Stenosis in Childhood Neurofibromatosis
Am. J. Dis. Child. 126: 665-668, 1973
- 144) TISCHLER AS
A study of serum nerve growth stimulating activity in
patients with neurofibromatosis utilizing a modified
bioassay technique
Experim. Neurology 44: 440-447, 1974
- 145) TOMSICK TA, LUKIN RR, CHAMBERS AA, BENTON C
Neurofibromatosis and Intracranial Arterial Occlusive
Disease. Neuroradio. 11: 229-234, 1976
- 146) TORTORA E, CORRADI F
Considerazioni a proposito di un caso di neurofibromatosi
associata a psicosi maniaco-depressiva
Neuropsichiatr. (Genova) 17: 55-63, 1961

- 147) VANCOILLIE P, VEIGA-PIRES JA
Cervical Neurofibroma and generalized spinal stenosis
in von Recklinghausen's Disease
Lancet II: 1246-1247, 1979
- 148) VOUTSINAS S, WYNNE-DAVIS R
The Infrequency of malignant disease in Diaphyseal
aclasis and neurofibromatosis
J. Med. Gen. 20: 345-349, 1983
- 149) WALDEN PAM, JOHNSON AG, BAGSHAWE KD
Wilm's tumour and neurofibromatosis
Br. Med. J. 26: 813, 1977
- 150) WARKANY J
HAMARTOSES
In: Mental Retardation and Congenital Malformations
of the Central Nervous System, Kap. 4, Year Book Medical
Publishers 1981
- 151) WATSON GH
Pulmonary stenosis, Café-au-lait Spots and Dull Intelli-
gence
Arch. Dis. Child. 42: 303-307, 1967
- 152) WEICHERT KA
Macrocranium and Neurofibromatosis
Pediat. Radiol. 107: 163-166, 1973
- 153) WESTERHOF W, DELLEMAN JW, WOLTERS ECM, DIJKSTRA PF,
Neurofibromatosis and Hypertelorism
Br. J. Dermatol 109(4): 475-477, 1983

- 154) WESTON JA
The Regulation of Normal and Abnormal Neural Crest Cell Development
In: Advances in Neurology, Vol. 29: Neurofibromatosis, S. 77-95, Hrsg.: Riccardi VM und Mulvihill JJ, Raven Press, New York 1981
- 155) WHITEHOUSE D
Diagnostic Value of the Café-au-lait Spots in Children
Arch. Dis. Child. 41: 316-319, 1966
- 156) WIEDEMANN HR
Phakomatosen
In: Pädiatrie in Praxis und Klinik, Bd. 3 Kap. 17, S. 156-164, Hrsg.: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR, Georg Thieme, Stuttgart 1980
- 157) WONG AKC, VOGEL MA, STEG NL
Syndrome Discrimination by Computerized Dermatoglyphic Analysis
In: Numerical Taxonomy of Birth Defects and Polygenic Disorders, Hrsg.: Bergsma D & Lowry RB, New York, Liss., 1977
- 158) ZATZ LM
Atypical Choroid Plexus Calcifications, associated with Neurofibromatosis
Radiology 91: 1135-1139, 1968
- 159) ZILER H
Der Mann Zeichen-Test
5. Aufl., Münster: Aschendorff 1975

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Peter Gutjahr danke ich sehr herzlich für die mir stets zuteilgewordene beratende Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank den untersuchten Kindern und ihren Eltern für die bereitwillige Mitarbeit.

Auch den Angehörigen des Pflegepersonals der hämatologisch-onkologischen Station 7 A der Kinderklinik sowie Frau Kretschmer vom Fotolabor der Kinderklinik möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen für die mir bei der Durchführung der Arbeit geleistete Hilfestellung.

Fortsetz. Anhang-1

Anweisungen zur Durchführung des DET

1. Das Kind hebt in Bauchlage den Oberkörper mit Unterstützung durch die Unterarme und / oder die Hände
 2. Der Untersucher zieht das Kind aus der Rückenlage zum Sitzen hoch
 3. Das Kind darf nur die Wand oder ein Geländer benutzen, nicht die Hilfe einer Person, es darf nicht krabbeln.
 4. Das Kind wirft den Ball mit dem Handrücken noch oben ca. 1 Meter bis in Reichweite des Untersuchers
 5. Das Kind hüpfte einmal über das Testblatt
 6. Das Kind geht vorwärts, Ferse und Zehen jeweils 1 - 2 cm Abstand
 7. Der Untersucher wirft den Ball zum Kind, das Kind soll ihn mit den Händen fangen (2 von 3 Versuchen).
 8. Das Kind soll rückwärts laufen, der Abstand zwischen Zehen und Ferse wieder 1 - 2 cm.
 9. Der Untersucher bewegt einen Faden von einer Seite auf die andere in ca. 30 cm Höhe über den Kopf des Kindes (Blick folgt über 90 bzw. 180)
 10. Das Kind greift nach der Rassel, wenn seine Fingerspitzen damit berührt werden.
 11. Das Kind folgt dem fallenden Faden mit dem Blick, wenn man ihn hinter einer Tischkante verschwinden läßt.
 12. Das Kind erfaßt mit Daumen und Zeigefinger eine Rosine
 13. Das Kind erfaßt mit dem Handrücken nach oben eine Rosine mit den Fingerspitzen des Daumens und Zeigefingers.
- 14 

15 

16 

17 
14. Nachzeichnen: Jede geschlossene Form gilt als richtig. Nicht vormachen. Form nicht bezeichnend.
 15. "Welche Linie ist länger?" (nicht größer!) Blatt um 180 Grad wenden: "Welche Linie ist jetzt länger?" (in 3 Versuchen 3 richtige Lösungen).
 16. Richtig gelöst, wenn Linien sich kreuzen (Winkel beliebig).
 17. Erst das Kind selbst versuchen lassen, wenn falsch, vormachen.

Fortsetz. Anhang-1

18. Symmetrische Körperteile gelten als eins (2 Arme oder 2 Augen, je 1 Punkt)
19. Man zeigt auf ein Bild, das Kind soll es benennen.



20. Der Untersucher fordert das Kind auf: "Gib den Bauklotz der Mutter (Schwester etc.), dann leg ihn auf den Tisch, dann leg ihn auf den Fußboden." (2 von 3 Aufforderungen sollen befolgt werden). Keine Hilfe durch Gestik oder Mimik.
21. Das Kind beantwortet 2 von 3 Fragen: "Was tust Du, wenn Du frierst?, wenn Du Hunger hast?, wenn Du müde bist?"
22. Der Untersucher fordert das Kind auf: "Lege den Bauklotz auf den Tisch, Unter den Tisch, vor den Stuhl, hinter den Stuhl." Keine Hilfe mit Gestik oder Mimik.
23. Der Untersucher fragt das Kind: "Feuer ist heiß, Eis ist ...; die Mutter ist eine Frau, der Vater ist ein; das Pferd ist groß, die Maus ist ". 2 von 3 Fragen sollten korrekt gelöst werden.
24. Das Kind soll 6 Worte definieren: Ball, Teich, Tisch, Haus, Banane, Gardine, Zaun. Es kann definiert werden: der Gebrauch, die Bestandteile, der Aufbau, oder es kann ein Oberbegriff gegeben werden.
25. Der Untersucher fragt: "Woraus ist ein Löffel gemacht? ein Schuh? eine Tür?" (Kein Ersatz durch andere Objekte) alle 3 müssen gelöst werden.
26. Der Untersucher versucht das Kind zum Lächeln zu bringen: Durch Lächeln, durch Sprechen oder indem er sich mehrmals langsam über das Kind beugt, nicht berühren; das Baby soll in 2 von 3 Versuchen mit einem Lächeln antworten.
27. Das Kind soll Widerstand leisten, wenn ihm ein Spielzeug weggenommen wird.
28. Das Kind braucht keine Schuhbänder binden oder Knöpfe in seinem Rücken schließen zu können.

Beobachtungen:

- Wie fühlt sich das Kind während der Untersuchung
- Beziehung zum Untersucher
- Aufmerksamkeit
- Sprachfähigkeit
- Selbstvertrauen

Anhang-2

Punktetabelle zur Bewertung der Mann-Zeichnungen

1. Kopf
2. Kopf, nicht größer als $1/2$ und nicht kleiner als $1/6$ des Rumpfes (ausgemessen!)
3. Kopfhaar, angedeutet
4. Kopfhaar, deutlich ausgezeichnet (Kopfumrisse dürfen nicht durchschauen)
5. Augen
6. Pupille
7. Augenbrauen (oder Wimpern)
8. Nase, angedeutet (als Strich oder Punkt)
9. Nase, plastisch (es genügen evtl. 2 Nasenlöcher)
10. Mund, angedeutet (als Strich oder Punkt)
11. Mund, plastisch (in Mundform, nicht nur ein Loch)
12. Lippen, deutlich gezeichnet
13. Kinn, deutlich erkennbar oder Bart
14. Ohren, angedeutet
15. Ohren, plastisch (Innere der Ohrmuschel muß angedeutet sein)
16. Hals, angedeutet (Strich muß Kopf und Rumpf verbinden)
17. Hals, plastisch (zwei parallel Striche)
18. Hals, richtig angesetzt (Kopfumrißlinie geht offen in die Halslinie und diese in die Rumpfumrißlinie über)
19. Rumpf
20. Rumpf, plastisch und länger als breit
21. Schultern, deutlich erkennbar
22. Arme, als Strich
23. Arme, plastisch
24. Arme, richtig angesetzt
25. Ellbogen, (deutlicher Winkel, wenigstens an einem Arm)
26. Hände, angedeutet
27. Hände, plastisch
28. Finger, angedeutet
29. Finger, plastisch
30. Finger, richtige Zahl

Fortsetz. Anhang-2

⁺) (halten beide Hände mit ihren Fingern etwas oder sind Hände und Finger nicht sichtbar, wird die gleiche Punktzahl wie für die Füße gerechnet)

31. Daumen, abgespreizt
32. Beine
33. Beine, plastisch
34. Beine, richtig angesetzt (schräg nach oben zulaufend)
35. Knie, (deutlicher Winkel, wenigstens an einem Bein)
36. Füße, angedeutet
37. Füße, plastisch (Fußform)
38. Füße mit Ferse oder Absatz (jede deutliche Erhebung an entsprechender Stelle)
39. Gesicht, en face (ohne Kinn)
40. Gesicht, en face, plastisch und komplett
41. Gesichtsprofil (Kinn oder Ohren dürfen fehlen, Gesichtsteile auch nicht-plastisch gezeichnet sein)
42. Gesichtsprofil plastisch und komplett
43. Profilhaltung von Rumpf und Arm (nur, wenn Punkt 41 oder 42 gezeichnet sind)
44. Profilhaltung von Beinen und Füßen (nur wenn Punkt 41 oder 42 und 43 gezeichnet sind)
45. Kopfbedeckung, angedeutet
46. Kopfbedeckung, mit Einzelheiten
47. Körperbedeckung, angedeutet (Knöpfe auf dem Rumpf)
48. Hose, deutlich gezeichnet mit Einzelheiten, nicht transparent
49. Rock, deutlich gezeichnet mit Einzelheiten, nicht transparent
50. Kragen,deutlich gezeichnet
51. Schuhe, angedeutet
52. Schuhe, mit Einzelheiten

Fortsetz. Anhang-2

Bewertung

$$\frac{\text{Summe der Punkte für die Zeichnungen}}{4} + 3 = \text{MZA}$$

$$\frac{\text{MZA} = \text{Mann-Zeichen-Alter}}{\text{Lebensalter}} = \text{MZQ (Mann-Zeichen-Quotient)}$$

Beispiel: Mann-Zeichnung von Patient Nr. 23



Summe der Punkte für die Zeichnung : 21

für Punkte 1, 2, 3, 5, 8, 10, 13, 19, 20, 23, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39

Lebensalter (LA) = 11,75

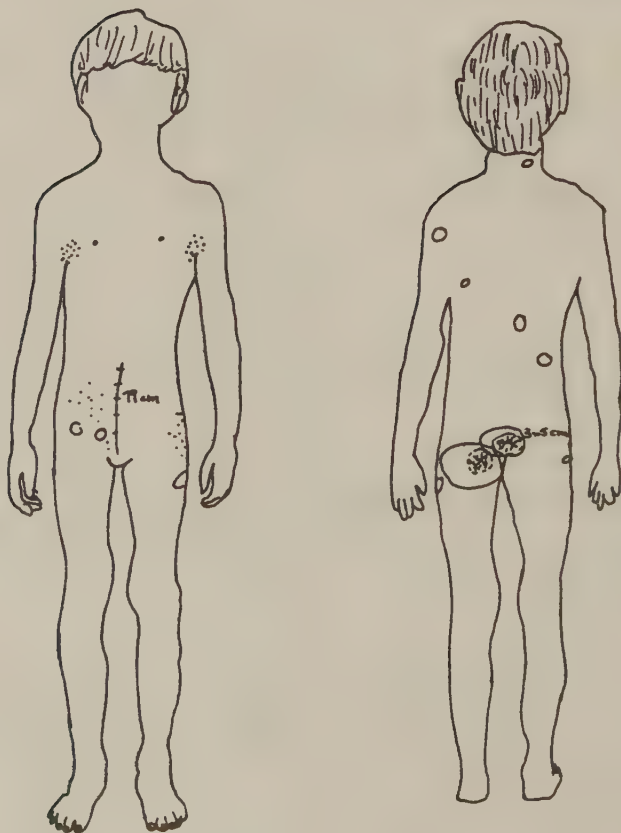
$$\text{MZA} = \frac{21}{4} + 3 = 8,25$$

$$\text{MZQ} = \frac{\text{MZA}}{\text{LA}} = \frac{11,75}{8,25} = 0,70$$

Anhang-3

Skizze zur Registrierung der Hautbefunde

- Café-au-lait Fleck
- ⦿ 'Freckling'
- ⊗ Neurofibrom: breit aufsitzend
- × Neurofibrom: knötchenförmig
- |||| Hypertrichosis



Anhang-4

Untersuchungsbogen

A Anamnese: Einzelheiten siehe Teil II:
Patienten und Methoden

B Systemübersicht:

1. Respirationstrakt

Husten
Schnupfen
Atemnot

Keuchen
Brustschmerzen
Infektionen

2. Herz-Kreislauf System

Brustschmerzen
Herzklopfen
Synkopen
Schweißausbrüche

Ödeme
Dyspnoe
Tachykardien

3. Gastro-Intestinal Trakt

Appetit
Übelkeit
Diarrhoe
Schmerzen im Abdomen
Ikterus

Gewichtsverlust
Erbrechen
Obstipation
Blähungen

Stuhl: Farbe und Konsistenz

4. Urogenital-Trakt

Durst
Polyurie
Anurie
Dysurie
Harndrang
bei ♀: Menarche

Nykturie

Haematurie
Harnverhaltung
Menstruation

5. Bewegungsapparat

Schmerzen
Bewegungen

Steifheit
Haltung

6. Zentralnervensystem

Kopfschmerzen
Krämpfe
Schwäche
Gleichgewichtsstörungen
Bewußtlosigkeit
Doppelsehen
Mimik

Lähmungen
Schwindel
Ohrensausen

Sehverlust
Sprache

7. Allgemein

Angst	Schlaf
Fieber	Schüttelfrost
Hyperaktivität	

C Körperliche Untersuchung

1. Allgemein

Größe	Gewicht
Kopfumfang	Fontanellenschluß
Temperatur	Atemfrequenz
Pulsfrequenz	Blutdruck

2. Hautbefund

Café-au-lait Spots: Anzahl, Größe, Lokalisation

Neurofibrome: Konsistenz, Größe, Verschieblichkeit, Abgrenzung, Lokalisation

Andere Hautveränderungen

Zeitpunkt des ersten Auftretens, Veränderungen?

3. Hände

Anämie	Nägel
Tremor	4-Finger-Furche
Trommelschlegelfinger	

4. Kopf und Hals

Kopfform	Haare
Ohrform	Lidachse
Konjunktiven	Skleren
Schleimhäute	Zunge
Zähne	Zahnfleisch
Tonsillen	Rachen
Kalotte	Nasennebenhöhlen
Nasenbluten?	Durchlässigkeit?
Lymphknoten	Schilddrüse
Carotiden	Gefäßgeräusche
Jugularvenenstauung	Trachea (Lage)

5. Thorax

Atmung	
Form	Atemverschieblichkeit
Lymphknoten	
Perkussion	Auskultation

6. Kreislauf

Pulsqualität	
Herzspitzenstoß	Parasternale Hebung
Herztöne	Rhythmus
Herzgeräusche	Ausstrahlung
Periphere Pulse:	
A. femoralis	A. poplitea
A. tibialis post.	A. dorsalis pedis

7. Abdomen

Narben	Venenzeichnung
Aszites	Meteorismus
Abwehrspannung	Druckschmerz
Resistenzen	Hernien
Organe: Leber	
Milz	
Niere	
Perkussion	Auskultation

8. Genitalorgane

Hodendescensus	
Hypoplasie	Hyperplasie
Klitoris	
Labia minora	Labia majora
Pubesbehaarung	

9. Extremitäten

Hautkolorit	Temperatur
Gelenkbeweglichkeit	
Wirbelsäule:	
Druck-, Klop-, Stauch-Schmerz	
Finger-Boden-Abstand	
kleiner Schober	großer Schober
Cristae iliacae	

10. Neurostatus

1. Hirnnerven

I	: Seife, Kaffee	
II	Augenlider	Hornhautsensibilität
III	Pupillenform	Pupillenreaktion
IV	Irisknötchen	
VI	Bulbusbeweglichkeit	
	Gesichtsfeld	Nystagmus
	Strabismus	Exophthalmus
	Fundus	
	Sehvermögen	

- V : Sensibilität
Motorik: Masseterreflex
- VII : Stirnrunzeln Augenschluß
Naserümpfen Zähnezeigen
Lachen Mundspitzen
Geschmack
Oribcularis-Oculi-Reflex
- VIII: Hörweite
Flüstersprache Umgangssprache
Rinne-Versuch Weber-Versuch
- IX : Sensibilität: Zungengrund, Gaumensegel
Würgereflex
- X : Schluckbeschwerden?
Uvula-Einziehungen A-Sagen
- XI : Kopfdrehen Schulter heben
- XII : Zunge rausstrecken

2. Reflexe

- Trizepssehnenreflex Bizepssehnenreflex
Radiusperiostreflex Trömner
- Bauchhautreflex
- Achillessehnenreflex Patellarsehnenreflex
Babinski Gordon
Oppenheim
Fußklonus

3. Muskulatur

- Muskeltonus Muskelkraft
Faszikulationen
- Hochziehen aus Rückenlage
Oberkörper hochhalten in Bauchlage
Widerstand gegen Umwerfversuch

4. Sensibilität

- Berührung Schmerz
evtl. Temperatur Vibration
Lagesinn 2-Punkte Diskrimi-
nation

5. Koordination

Gangbild

Strichgang: vorwärts und rückwärts

Augen geöffnet und geschlossen

Fußspitzengang

Hackengang

Einbein-Stand

Einbein-Hüpfen

Hin- und Herhüpfen

Kniegang: vorwärts und rückwärts

Romberg-Versuch

Armvorhalte-Ver-
such

Unterberger Tretversuch

Diadochokinese

Fingerspitzenver-
such

Finger-Nase-Vers.

Knie-Hacke-Vers.

6. Dehnungszeichen

Sitz mit ausgestreckten Beinen, geradem Rücken

Lasègue

Kernig

Brudzinski

Nackensteifigkeit

Meningismus

LEBENS LAUF

Am 18.10.1961 wurde ich als zweites von drei Kindern des Apothekers Dr. rer. nat. Hans-Werner Schütz und seiner Ehefrau Gisela, geb. Bucher, in Hermeskeil geboren.

Nach drei Jahren Grundschule von 1968 bis 1971 besuchte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium Hermeskeil bis zum Abitur im Juni 1979.

Im Wintersemester 1979/80 begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Seit Januar 1980 werde ich von der Studienstiftung des deutschen Volkes gefördert.

Im Sommer 1981 legte ich das Physikum, ein Jahr später das 1. Staatsexamen ab.

Im Wintersemester 1983/84 und im Sommersemester 1984 studierte ich am University College Dublin.

Nach dem 2. Staatsexamen (Mainz, Frühjahr 1985) wechselte ich an die Westfälische Wilhelms-Universität Münster und absolvierte das Praktische Jahr im Klinikum Minden mit Wahlfach Pädiatrie.

Dort legte ich im Mai 1986 das 3. Staatsexamen ab.

